

Klinische Bedeutung des koronaren Remodellings bei fortgeschrittener Atherosklerose

Selma el-Kassem

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV

der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

**Klinische Bedeutung des koronaren Remodellings
bei fortgeschrittener Atherosklerose**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Selma el-Kassem

aus

Damaskus / Syrien

Jahr

2013

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. Andreas König

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Armin Becker

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 10.01.2013

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung und Aufgabenstellung	1
1.1	Der intravaskuläre Ultraschall	1
1.1.1	Entwicklung und Stellenwert des IVUS.....	1
1.1.2	IVUS Bildgebung.....	2
1.2	Arteriell Remodelling in den Koronararterien.....	3
1.2.1	Definition des arteriellen Remodellings	3
1.2.2	Auswirkungen des arteriellen Remodellings	4
1.2.3	Mögliche Mechanismen bei der Entstehung des Remodellings	5
1.3	Fragestellung.....	5
2	Material und Methoden	7
2.1	Die Studie.....	7
2.1.1	Beschreibung des Patientenkollektivs	7
2.1.2	Durchführung der Studie	8
2.2	Der intravaskuläre Ultraschall	9
2.2.1	Intravaskuläres Ultraschallbildgebungssystem	9
2.2.2	Praktische Durchführung der Untersuchung.....	10
2.3	Auswertung der Daten.....	10
2.3.1	Technische Daten	10
2.3.2	Nomenklatur und Definitionen der erhobenen Messwerte	10
2.4	Remodelling	12
2.4.1	Remodellinggruppen	12
2.4.2	Remodellingkollektive	13
2.5	Statistik.....	14
2.6	Übersicht	15
2.6.1	Klinische Parameter	15
2.6.2	Läsionscharakteristika.....	17
2.6.3	Klinischer Verlauf	17
3	Statistische Auswertung und Ergebnisse	19
3.1	Prozentuale Plaqueausdehnung.....	19
3.2	Alter.....	20

3.3	Geschlecht	21
3.4	Symptome bei Aufnahme / Angina pectoris	22
3.4.1	Angina pectoris (stabil/instabil) vor Intervention	22
3.4.2	Angina pectoris nach Klassifikationen	23
3.5	Bestehende Risikofaktoren	24
3.5.1	Risikofaktoren allgemein	24
3.5.2	Risikofaktoren im Einzelnen	25
3.5.3	Kardiale Anamnese	26
3.6	Vorbestehende Medikation	27
3.7	Laborergebnisse	28
3.8	Läsionsort	30
3.8.1	Betroffene Koronararterie	30
3.8.2	Zielläsion / KHK-Ausprägung	31
3.9	Klinischer Verlauf	33
3.9.1	MACE	33
3.9.2	Zeitlicher Verlauf der MACE	34
3.9.3	MACE-freie Verläufe	36
4	Diskussion	38
4.1	Ergebnisse	38
4.1.1	Gefäßmorphologie	38
4.1.2	Klinische Charakteristika	38
4.1.2.1	Geschlecht und Alter	38
4.1.2.2	Angina pectoris	39
4.1.2.3	Risikofaktoren	41
4.1.2.4	Medikation	44
4.1.2.5	Laborergebnisse	46
4.1.2.6	Betroffenes Gefäß und KHK-Ausprägung	47
4.1.3	Verlaufsbeobachtung / MACE	49
4.1.4	Remodellingkollektive	51
4.2	Limitationen	51
5	Zusammenfassung	55
5.1	Untersuchungsziel	55
5.2	Methode	55
5.3	Ergebnisse	56
5.4	Schlussfolgerungen und Ausblick	56

6	Anhang	58
6.1	Abkürzungen	58
6.2	Klassifikationen der Angina pectoris	60
6.2.1	Klassifikation nach CCS	60
6.2.2	Klassifikation nach Braunwald.....	61
6.2.3	Klassifikation nach Klinik	61
6.3	Einteilung der Koronarsegmente	62
6.4	MUSIC-Kriterien	62
6.5	Vergleichsgrafiken und -diagramme	63
6.5.1	Angina pectoris	63
6.5.2	Risikofaktoren	64
6.5.3	Medikation.....	65
6.5.4	Läsion	66
6.5.5	MACE	67
7	Danksagung.....	68
8	Literaturverzeichnis.....	69

1 Einführung und Aufgabenstellung

1.1 Der intravaskuläre Ultraschall

Bei den zunehmenden und weit im Vordergrund stehenden Ursachen für Mortalität und Morbidität stehen die Erkrankungen des kardiovaskulären Systems in den industrialisierten westlichen Ländern. Hauptursache hierfür ist die Atherosklerose, welche im Bereich der Herzkranzgefäße besondere Bedeutung erlangt. Zur Diagnostik gibt es mehrere katheter-gestützte Verfahren, unter anderem die quantitative Koronarangiographie (QCA) als Standardmethode sowie zunehmend den intravaskulären Ultraschall (IVUS).

1.1.1 Entwicklung und Stellenwert des IVUS

Die Idee einer intravaskulären Bildgebung mittels Ultraschall wurde bereits in den 60er Jahren beschrieben. Ein Transducer zur Darstellung der Gefäßmorphologie wurde in den darauffolgenden Jahren entwickelt¹. Die klinische Anwendung hingegen blieb zunächst eingeschränkt aufgrund entwicklungstechnischer Probleme. Verbesserungen der Transducer- und Kathetereigenschaften ermöglichten dann Mitte der 80er Jahre die Anwendung des IVUS auch in kleinen Gefäßen wie den Koronarien. In den 90ern erlangte er schließlich zunehmend an klinischer Bedeutung².

Der Goldstandard zur Erfassung und Beurteilung der koronaren Herzerkrankung stellt nach wie vor die QCA dar. Wegen seiner höheren diagnostischen Aussagekraft nahm der IVUS jedoch im Laufe der letzten Jahre eine zunehmend wichtigere Rolle in der Koronardiagnostik ein^{3,4,5,6,7,8,9}.

Im klinischen Alltag wird der IVUS sowohl diagnostisch als auch therapeutisch eingesetzt.

Im diagnostischen Bereich bietet der IVUS eine bessere morphologische Beurteilungsmöglichkeit der tatsächlichen Plaquebelastung bei stenosierenden sowie nicht-stenosierenden atherosklerotischen Gefäßveränderungen, wie sie häufig bei diffusen, exzentrischen und langstreckigen Koronarveränderungen im Rahmen der KHK auftreten. Auch vermindert der IVUS die Fehlinterpretation bei Gefäßüberlagerungen und unvollständiger Kontrastmittelfüllung. Insbesondere ermöglicht er eine bessere Einschätzung der Ausdehnung von Bifurkationsstenosen und der Hauptstammläsionen der linken Koronararterie¹⁰. Bei der häufig asymptomatischen koronaren Transplantatvaskulopathie

erfolgt durch den IVUS eine deutlich bessere Beurteilung des Schweregrades der Gefäßerkrankung und der Prognose bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse¹¹.

Im therapeutischen Bereich erfordern die vielfachen Angioplastieverfahren eine exakte Information bezüglich der zu behandelnden Gefäßläsion. Mittels IVUS konnte die Stentimplantation durch eine Optimierung der Stentexpansion und -apposition an die Gefäßwand verbessert werden^{12,13}; hierdurch wurde eine signifikante Vergrößerung des Lumendiameters und der Lumenoberfläche durch eine adäquatere Ballondurchmessergröße erreicht¹⁴ und die Restenoserate minimiert¹³. Therapeutisch beeinflusst der IVUS somit in vielen Fällen wichtige Entscheidungen bezüglich der Planung und Durchführung von Interventionen.

Auch in der Forschung hat der IVUS große Bedeutung erlangt. Insbesondere wird er bei Studien zur Prüfung neuer therapeutischer Methoden der KHK zur Prävention von Restenosen angewandt.

Die häufigsten Komplikationen des IVUS sind transiente Koronarspasmen (0,6-2,9%), seltener Dissektionen, akute Gefäßverschlüsse, Koronarembolien und Thrombusbildungen (zusammen 0,4%). Somit ist die Komplikationsrate beim IVUS im Vergleich zum Gesamtrisiko der Koronarintervention als sehr gering einzuschätzen¹⁵.

1.1.2 IVUS Bildgebung

Mittels IVUS werden eine zweidimensionale sowie eine longitudinale oder eine dreidimensionale Rekonstruktion bzw. Darstellung des Gefäßbildes in nahezu Echtzeit (30 Bilder/sec.) ermöglicht. Die Gefäßwand kann morphologisch dargestellt werden. Diese besteht aus drei Schichten, die sich um das Gefäßlumen betten (s. Abb. 1). Die Intima ist eine dünne Schicht aus Endothelzellen, gestützt von glatten Muskelzellen und Fibroblasten; sie ist durch die Lamina elastica interna (LEI) begrenzt. Im Rahmen einer Atherosklerose beobachtet man meist eine exzentrische Verdickung dieser Schicht. Lateral schließt sich die Media an, die hauptsächlich aus vaskulärer glatter Muskulatur besteht und durch die Lamina elastica externa (LEE) von der Adventitia abgegrenzt ist. Die LEE stellt die anatomische Referenz für die Gefäßfläche dar. Die Plaquefläche wird durch Subtraktion der Lumenfläche von der Gefäßfläche errechnet und umfasst somit Intima und Media (s. Abb. 4).

Neben den detaillierten Informationen über den Gefäßwandaufbau und das Lumen liefert der IVUS für die Klinik weitere wichtige qualitative Informationen über die

Plaquezusammensetzung, -beschaffenheit und -ausdehnung; auch Gefäßdissektionen werden gut dargestellt. Insbesondere kalzifizierte Plaques können jedoch aufgrund des Schallschattens, den sie verursachen, die Beurteilung erheblich beeinträchtigen (laterale Schallauslöschung).

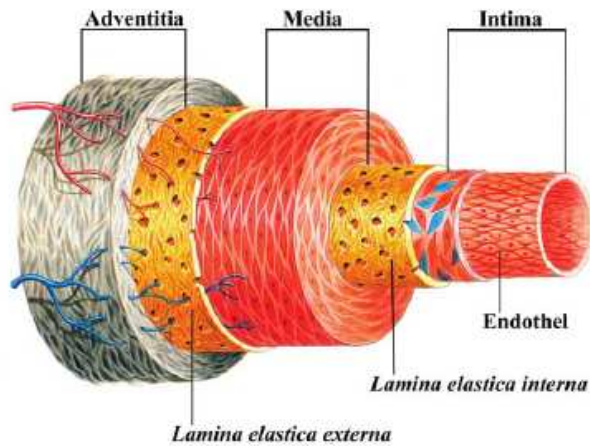


Abb. 1: schematischer Aufbau der Gefäßwand einer Arterie (aus Schulenkorf N.¹⁶)

1.2 Arteriell Remodelling in den Koronararterien

1.2.1 Definition des arteriellen Remodellings

Das arterielle Remodelling der Gefäßwand wurde zunächst von Glagov et al. in einer post-mortem Studie beschrieben¹⁷ und später in vivo mittels intravaskulärem Ultraschall bestätigt¹⁸.

Anfangs wurde es lediglich als „Veränderung der Gefäßwandstruktur“ bezeichnet, heute wird es als Veränderung der Gefäßfläche angesehen. Positives Remodelling bezeichnet eine radiale Erweiterung, negatives Remodelling eine Abnahme der Gefäßfläche (s. Abb. 2). Es besagt primär noch nichts Genaueres über die bestehende Plaquelast¹⁹.

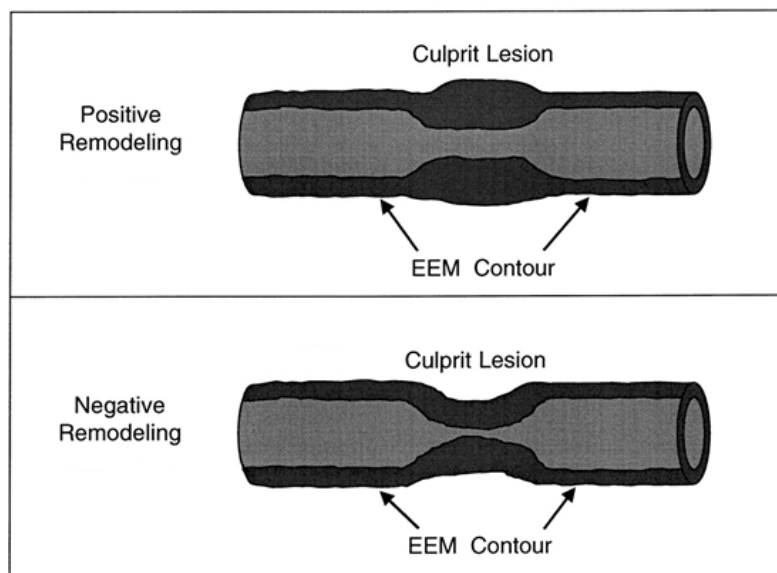


Abb. 2: Remodellingkategorien (adaptiert aus Schoenhagen P. et al.²⁰)

1.2.2 Auswirkungen des arteriellen Remodellings

Seit über einem Jahrhundert ist bekannt, dass sich die Gefäße an die biologischen Gegebenheiten, z.B. während des Wachstums, anpassen²¹. Der Stellenwert des arteriellen Remodellings wurde jedoch erst in den letzten Jahren erkannt.

Positives Remodelling kann zunächst als kompensatorischer Mechanismus das progressive Wachstum von atherosklerotischen Plaques ausgleichen und der Lumeneinengung entgegenwirken¹⁷. Die hämodynamische Wirksamkeit von Stenosen kann somit zeitlich verzögert werden^{22,39}. Dieser Prozess wird als Folge einer lokalen Änderung der Hämodynamik mit Stimulation des Endothels, u.a. durch gesteigerte Scherkräfte, angesehen^{23,24}. Die hiermit verbundene Veränderung und Ausdehnung der Plaque kann mit der Koronarangiographie allerdings nicht beurteilt werden^{18,25}.

Obwohl viele atherosklerotische Segmente dieses kompensatorische Gefäßwachstum aufweisen, ist es jedoch häufig unzureichend, um die Lumengröße zu erhalten. In anderen Gefäßen beobachtet man im Verlauf sogar die Entwicklung eines negativen Remodellings bei wachsender Plaque^{26,27,28}.

Folglich korreliert das Ausmaß der Stenosierung des Lumens sowohl mit der Richtung und der Ausprägung des Remodellings als auch mit der Plaqueausdehnung^{26,29}. Möglicherweise entwickelt sich das Remodelling schon vor der Plaqueformation im Rahmen der Atherosklerose³⁰ und in nicht verletzten Gefäßanteilen nach Angioplastie³¹.

1.2.3 Mögliche Mechanismen bei der Entstehung des Remodellings

Die Mechanismen, welche zur Entstehung der Atherosklerose und des Remodellings führen, bestehen aus komplexen, ineinandergreifenden Faktoren, deren spezifische Funktionen bisher nur teilweise erforscht werden konnten.

Das Remodelling ist unter anderem eine Antwort auf hämodynamische Veränderungen wie Fluss- und Dehnungsschwankungen³², die zu multiplen endothelialen Reaktionen mit konsekutiver Veränderung der Gefäßwand führen^{33,34,35}. Dies ist eine mögliche Erklärung der verschiedenen beobachteten Remodellingrichtungen in ein und demselben Gefäß^{27,36} sowie in unterschiedlichen arteriellen Segmenten des Organismus²⁹.

Im letzten Jahrzehnt wurde zudem die entscheidende Rolle inflammatorischer Prozesse in allen Phasen der Atherosklerose erkannt^{37,38}.

Klinische Parameter beeinflussen ebenso das Remodelling: verschiedene Faktoren, welche mit den kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert sind, (z.B. vasokonstriktorische Mediatoren bei arterieller Hypertonie, proinflammatorische Zytokine bei Adipositas, Produkte der Glykoxidierung bei Hyperglykämie sowie die Dyslipidämie), beeinflussen die Plaquestabilität. Positives Remodelling tritt vermehrt bei instabiler Angina pectoris und negatives Remodelling bei stabiler Angina pectoris auf²⁰; negatives Remodelling beobachtet man häufiger bei insulinpflichtigen als bei nicht-insulinpflichtigen Diabetikern, häufiger bei Rauchern als bei Nichtrauchern und seltener bei Hypercholesterinämie^{39,40}. Studien bestätigen, dass positives Remodelling durch Lipidsenkung eingedämmt werden kann^{41,42}. Zudem entwickelt sich eher negatives Remodelling nach Induktion einer fibrotischen Reaktion, wie z.B. nach Angioplastie oder Plaqueruptur⁴³.

1.3 Fragestellung

Das Gefäßremodelling wirft viele Fragen auf: wie bereits beschrieben, sind die Faktoren, welche Ausmaß und Richtung des Remodellings bestimmen, nur eingeschränkt bekannt, ebenso deren prognostische Wertigkeit. Insbesondere ist die physiologische Relevanz des Gefäßremodellings umstritten: während einerseits das positive Remodelling der atherosklerotischen Lumeneinengung entgegenwirkt und somit protektiv bezüglich des Entstehens myokardialer Ischämie zu wirken scheint¹⁷, weist das Gefäßwachstum eine erhöhte Plaquevulnerabilität auf und schafft somit die Voraussetzungen für eine Plaqueruptur mit nachfolgendem akuten Koronarsyndrom (ACS)^{20,44,45}. Möglicherweise verliert der Remodellingprozess seine kompensatorische protektive Funktion im fortgeschrittenen

Stadium der Atherosklerose und bewirkt eine Minderversorgung des Myokards durch Gefäßstenosierung.

Bei Patienten, welche vor einer perkutanen koronaren Revaskularisation mittels intrakoronarem Ultraschalls untersucht wurden, besteht die Möglichkeit der Beurteilung des Remodellingprozesses bei fortgeschrittener Atherosklerose. Bisherige Untersuchungen bei der konventionellen Ballondilatation an Koronar-⁴⁶ und Femoralarterien⁴⁷ zeigten, dass das Ausmaß des vorbestehenden Remodellings Einfluss auf den Dilatationsmechanismus und auf die Restenoserate haben kann⁴⁸. Weniger untersucht ist, inwiefern diese Befunde auch auf Läsionen mit Stentimplantationen übertragen werden können.

Diese Arbeit soll anhand der IVUS-Daten einer groß angelegten Studie der Fragestellung nachgehen, inwiefern klinische Parameter und kardiovaskuläre Risikofaktoren das Remodelling beeinflussen, und ob das Remodelling den Langzeitverlauf nach Stentimplantation maßgeblich beeinflusst und somit therapeutische Konsequenzen daraus resultieren könnten. Zudem wird untersucht, ob der Schweregrad des Remodellings mit klinischen Faktoren in Zusammenhang zu bringen ist.

2 Material und Methoden

2.1 Die Studie

2.1.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Als Kollektiv wurden die Patienten der multizentrischen OPTICUS-Studie (OPTimization with ICUS to reduce stent restenosis)⁴⁹ genommen, welche eine Bestimmung des Remodellings bei fortgeschrittenen hämodynamisch wirksamen Koronarstenosen bieten, und bei denen eine IVUS-Untersuchung vor Stentimplantation durchgeführt wurde.

Das Gesamtkollektiv der Studie umfasste 550 Patienten aus 26 teilnehmenden Zentren in Europa und dem Nahen Osten.

Es galten folgende Einschlusskriterien:

- Angina pectoris oder dokumentierte Ischämie
- Fehlende Kontraindikation für eine thrombozytenaggregationshemmende Therapie
- Läsionslänge von maximal 25 mm in einer Arterie mit einem minimalen Durchmesser von 2,5 mm

sowie folgende Ausschlusskriterien:

- akute Ruheangina (Braunwald Klasse III)
- vollständige Akinesie des von der Zielarterie versorgten Myokards
- signifikante Läsion des linken Hauptstamms
- Läsion im Bifurkationsbereich
- Einschluss eines Seitenastes mit einem minimalen Durchmesser von 2 mm, sowie die Ostiumstenose

Die teilnehmenden Patienten wurden randomisiert und der konventionellen angiographischen oder der IVUS-gesteuerten Stentimplantationstechnik zugeteilt. Beide Gruppen zeigten keine Unterschiede bezüglich der klinischen Grunddaten und der angiographischen Charakteristika. Letztendlich wurde ein Kollektiv von insgesamt 252 Patienten mit IVUS-gesteuerter Stentimplantation behandelt. Diese fließen in das für diese Arbeit benötigte Kollektiv ein.

Um eine möglichst genaue Erfassung der Daten zu gewährleisten, wurden jedoch weitere 133 Patienten aus dem IVUS-Patientenkollektiv für diese Arbeit ausgeschlossen wegen:

- fehlender Aufzeichnung auf dem Videoband bei 8 Patienten
- lediglich postinterventioneller IVUS-Aufzeichnung in 67 Fällen (meist aufgrund eines Abbruchs der präinterventionellen Aufzeichnung wegen pektanginöser Beschwerden oder EKG-Veränderungen im Sinne einer Ischämie mit ST-Strecken-Veränderungen)
- morphologischer Kriterien in 14 Fällen (Dissektionen, Gefäßabgänge oder multiple bzw. langstreckige Stenosen, die eine eindeutige Definition der distalen oder proximalen Referenzsegmente nicht ermöglichten)
- technischer Probleme in 28 Fällen (manueller Rückzug, fehlende Kalibrierungsgitter, fehlende Angabe der Uhrzeit während des Rückzuges, unterbrochenes Pullback mit fehlenden Teilstücken bei der Aufnahme oder gänzlich fehlende Aufzeichnung des proximalen oder distalen Referenzbereiches bzw. Abbruch der Aufzeichnung im Bereich der Läsion)
- qualitativer Kriterien in 44 Fällen (Artefakte, Auslöschungen oder fehlender Kontrast bei der Grundeinstellung des Gerätes)

2.1.2 Durchführung der Studie

Eine schriftliche Einverständniserklärung wurde von jedem an der Studie teilnehmenden Patienten eingeholt.

Zur Verhinderung einer akuten Stentthrombose bzw. Stentokklusion erhielten die Patienten Heparin i.v., Acetylsalicylsäure (mindestens 100 mg täglich) als Dauertherapie sowie Ticlopidin (250 mg zweimal täglich) über vier Wochen.

Es wurden Stents zweier verschiedener Firmen eingesetzt (JJIS double spiral bridge, Power Grip, Crown stent [Cordis/Johnson&Johnson] oder NIR [Medinol, Boston Scientific Corp]). Die Stentimplantation erfolgte unter einem minimal empfohlenen Balloninflationsdruck von 14 atm. Bei den Patienten der IVUS-Gruppe wurde eine präinterventionelle sonographische Aufnahme des Koronarstatus empfohlen. Es wurden die Kriterien der MUSIC-Studie (Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries) für die Zielläsion angewandt¹³ (s. Anhang 6.4).

Die Studienpatienten stellten sich zur klinischen Kontrolle sowie zur Durchführung von Labortests und eines EKGs nach 14 Tagen und einem Monat erneut vor. Nach 6 (4-7) Monaten wurden erneut o.g. Untersuchungen, eine Ergometrie sowie eine Koronarangiographie durchgeführt; sollte bei manchen Patienten schon eine Koronarangiographie in den ersten 4 Monaten nach initialem IVUS aufgrund entsprechender Symptomatik durchgeführt worden sein, so wurde diese nur im Falle einer Restenose gewertet. Nach 12 (+/-1) Monaten erfolgte die letzte Wiedervorstellung mit klinischer

Untersuchung und EKG. Klinische Ereignisse, stationäre Aufenthalte, kardiovaskuläre Komplikationen, Tod und Interventionen wurden dokumentiert⁴⁹.

2.2 Der intravaskuläre Ultraschall

2.2.1 Intravaskuläres Ultraschallbildgebungssystem

Die in dieser Studie verwendeten Ultraschallkatheter bestehen aus einem Teleskopkatheter mit einem Schaftdurchmesser von 2,9 bis 3,5 French. Beim mechanischen Verfahren beherbergt das distale, schalldurchlässige Innenteil die Bildgebungseinheit, die aus einer flexiblen rotierenden Antriebswelle und einem 20-40 MHz-Schallkopf (Transducer) besteht. Während der Bilddarstellungsphase rotiert der Transducer über die Antriebswelle mit hoher Geschwindigkeit (ca. 1800 Umdrehungen/min.) und sendet gleichzeitig Ultraschallwellen aus, welche die gesamte Gefäßzirkumferenz abtasten⁵⁰. Das elektronische Verfahren hingegen hat einen Schallkopf, der aus 64 zirkulär angeordneten piezoelektrischen Kristallen besteht (s. Abb. 3). Hier erfolgt die vollständige Darstellung des Gefäßquerschnitts durch die zeitlich differenzierte sektorielle Erfassung der einzelnen Abschnitte. Aus den eintreffenden Signalen werden 360° Schnittbilder in Echtzeit mit bis zu 30 Bildern/sec. berechnet und erstellt. Die Fokussierung erfolgt unabhängig von der Transducer-Objekt-Distanz. Das axiale bzw. laterale Auflösungsvermögen beträgt in Abhängigkeit von der Entfernung zur Gefäßwand 100-150µm.

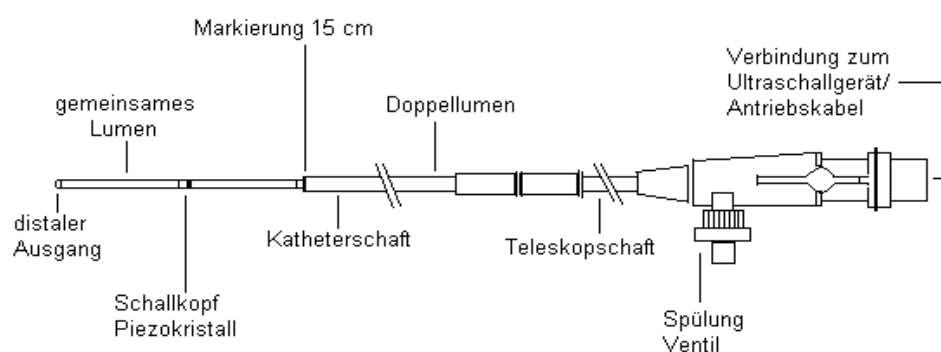


Abb. 3: Aufbau des intravaskulären Ultraschallkatheters

2.2.2 Praktische Durchführung der Untersuchung

Nach Gabe von Heparin wird der Führungskatheter im Koronarostium platziert und das Zielgefäß mit einem Führungsdraht sondiert. Vor der Einführung des IVUS-Katheters werden zur Vermeidung von Koronarspasmen und zur Erlangung einer standardisierten Vasodilatation ca. 0,2 mg Nitroglycerin intrakoronar appliziert. Der IVUS-Katheter wird anschließend unter Durchleuchtung über den Führungsdraht nach distal vorgeschoben, die Position des Transducers ist anhand seiner röntgendichten Markierung bzw. über die Gabe von Kontrastmittel zu verfolgen. Nach der koaxialen, zentralen Positionierung des Katheters distal der Läsion im Zielgefäß wird die Stellung des Katheters angiographisch dokumentiert. Im Anschluss daran erfolgt die Bildgebung unter standardisiertem, motorisiertem Rückzug des IVUS-Katheters. Die Antriebseinheit, die den Transducer im Katheter rotiert, wird auf einen Motorschlitten gespannt, der nach Aktivierung den Katheter kontinuierlich mit einer Geschwindigkeit von 0,5 mm/sec. in der Koronararterie nach proximal zieht. Die Audio- und Videodokumentation erfolgt auf Super-VHS-Videoband.

2.3 Auswertung der Daten

2.3.1 Technische Daten

Die auf Videoband aufgezeichneten Daten wurden segmental analysiert. Bei maximaler enddiastolischer Perfusion der Koronararterie wurden die Konturen der Gefäßwand (Endothel-Lumen-Grenze und Lamina elastica externa) manuell mithilfe eines Grafikprogrammes gezeichnet und unter Anwendung der Simpsonschen Regel planimetriert. Anschließend erfolgte die quantitative Datenauswertung mit Errechnung der Gefäß- und Lumenquerschnittsflächen durch das Programm TapeMeasure, INDEC Systems, Inc., Capitola, California.

2.3.2 Nomenklatur und Definitionen der erhobenen Messwerte

LEE: Lamina elastica externa (Media-Adventitia-Grenze)

Gefäßfläche (VA = Vessel area): durch die LEE begrenzte Koronararterienfläche

Lumenfläche (LA = Lumen area): durch das Endothel begrenzte Koronararterienfläche

Plauefläche: errechnet aus VA - LA

Remodellingindex (RI) = $VA_{\text{Läsion}} / (VA_{\text{distale Referenz}} + VA_{\text{proximale Referenz}}) : 2$

Diese Werte sind in der folgenden Abbildung dargestellt (s. Abb. 4).

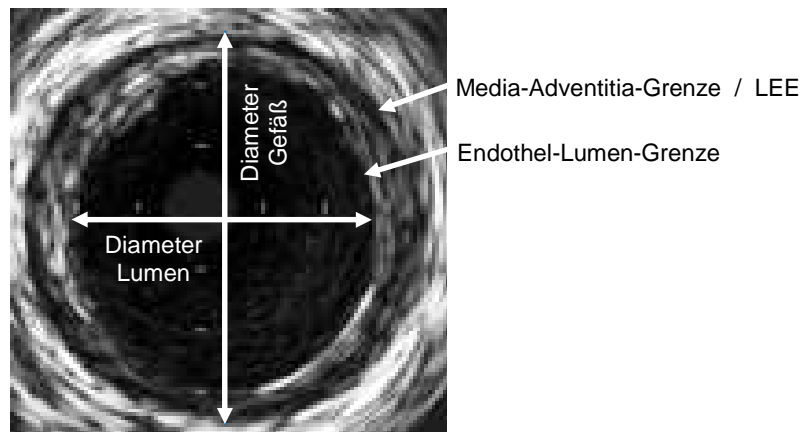


Abb. 4: IVUS-Bild einer Koronararterie

Die Messungen erfolgten nur bei IVUS-Bildern ausreichender Qualität und mit gut abgrenzbaren Wandstrukturen (eine laterale Schallauslöschung aufgrund echodichter Plaques wurde bis zu einer Ausdehnung von maximal 60° des Gefäßbogens bei ansonsten gut abgrenzbaren Strukturen toleriert).

Zur Analyse der o.g. Flächen wurde zunächst in der gesamten aufgezeichneten Bildersequenz der Läsionsort als diejenige Stelle definiert, an der die geringste Lumenfläche gemessen wurde. Bei langstreckigen Stenosen wurde die Mitte der Stenose berechnet und als Läsionsort bezeichnet.

Von dort aus wurden jeweils 15 Messungen im Abstand von 1mm nach distal und nach proximal durchgeführt, so dass eine Strecke von insgesamt 30mm vermessen wurde. Als proximales Referenzsegment wurde der 15mm lange Abschnitt proximal der Läsion definiert, wobei die proximalste Messung als proximale Referenz definiert wurde; umgekehrt galt als distales Referenzsegment der Abschnitt distal der Läsion mit der distalen Referenz als die distalste Messung von der Läsion (s. Abb. 5).

Die Referenzsegmente waren frei von Gefäßabgängen. War eine Messung von je 15mm des Referenzsegments distal und proximal der Läsion nicht möglich (z.B. aufgrund des Abbruchs der Videoaufnahme, wegen eines Gefäßabganges oder deutlicher Verschlechterung der Bildqualität), so wurden die Messungen entsprechend, jedoch minimal bis zu 7mm, auf beiden Seiten reduziert.

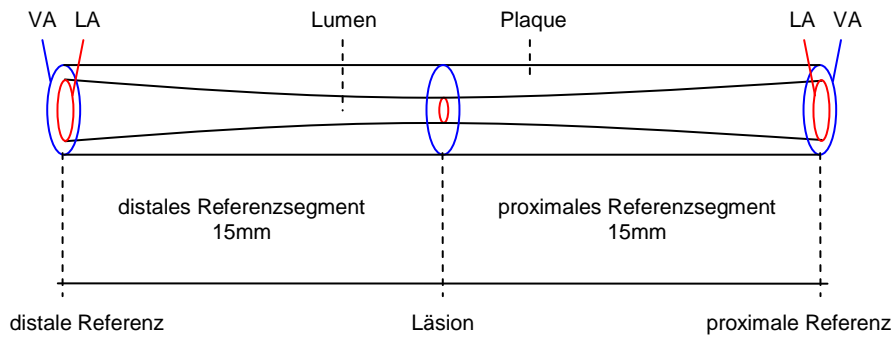


Abb. 5: Schematische Darstellung des Gefäßlängsschnitts

2.4 Remodelling

2.4.1 Remodellinggruppen

RI kleiner 1 kennzeichnete eine Gefäßveränderung im Sinne einer Verengung im Stenosebereich (negatives Remodelling), RI größer oder gleich 1 eine Erweiterung des Gefäßes im Stenosebereich (positives Remodelling) - s. Abb. 6.

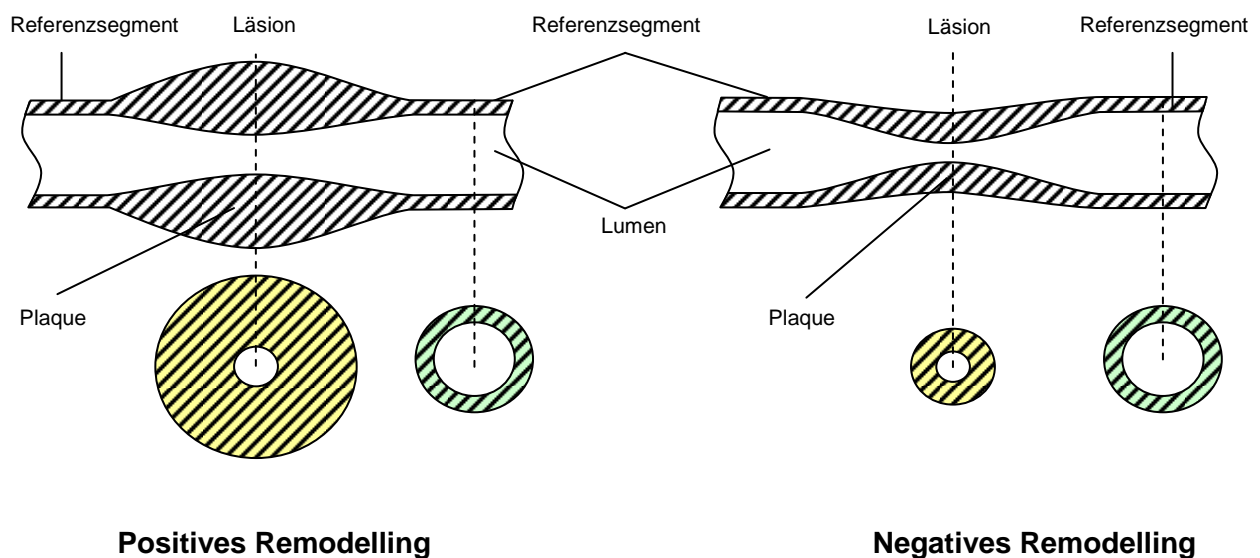


Abb. 6: Schematische Gegenüberstellung des Gefäßlängs- und -querschnitts von positivem und negativem Remodelling

Zur Vermeidung von Verwechslungen und Unklarheiten wird in der gesamten Arbeit von Gruppen gesprochen, wenn es sich um die Einteilung in negatives und positives Remodelling handelt.

2.4.2 Remodellingkollektive

In der Literatur über den koronaren IVUS findet man verschiedene Grenzwerte des RI zur Definition von positivem und negativem Remodelling. Streng mathematisch genommen ist ein RI kleiner 1 als negativ und jener größer oder gleich 1 als positiv zu werten. Im überwiegenden Teil der Studien wird jedoch das negative Remodelling mit einem RI kleiner oder gleich 0,95 und das positive mit einem RI größer oder gleich 1,05 definiert. Das Kollektiv mit dem Remodellingindex zwischen 0,95 und 1,05 wird häufig intermediäres Remodelling genannt.

In der vorliegenden Arbeit wurden zusätzlich noch stärkere Ausprägungen des Remodellings (RI kleiner oder gleich 0,75 und größer oder gleich 1,25) separat untersucht.

Verteilung der Remodellingkollektive

Abb. 7 bildet die Aufteilung der in dieser Arbeit untersuchten Remodellingkollektive ab.

Das Remodellingkollektiv R75 enthielt die Patienten mit einem Remodellingindex größer oder gleich 1,25 und kleiner oder gleich 0,75. Insgesamt betrug es 28 Patienten: 12 von ihnen zeigten ein positives ($RI \geq 1,25$) und 16 ein negatives Remodelling ($RI \leq 0,75$).

Das Remodellingkollektiv R95 beinhaltet die Patienten mit einem Remodellingindex größer oder gleich 1,05 und kleiner oder gleich 0,95. Insgesamt waren es 96 Patienten: 49 wiesen ein positives ($RI \geq 1,05$) und 47 ein negatives ($RI \leq 0,95$) Remodelling auf.

Das Remodellingkollektiv R100, das alle für diese Arbeit untersuchten Patienten enthält, betrug 119 Patienten: bei 62 von ihnen wurde ein positives ($RI \geq 1,00$), bei 57 ein negatives Remodelling ($RI < 1,00$) gemessen.

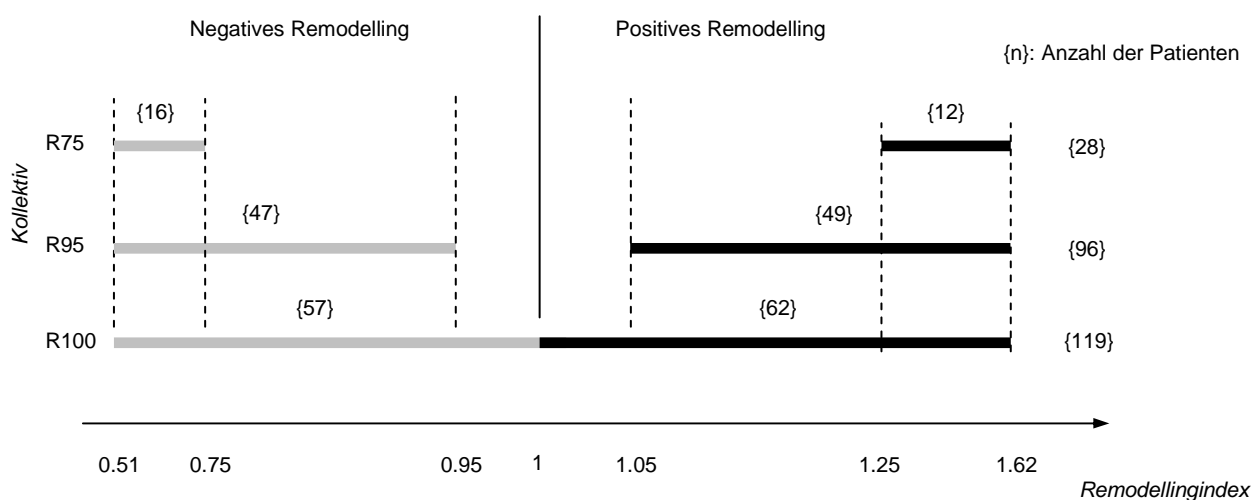


Abb. 7: Verteilung der Remodellingkollektive

Die Einteilung in R100, R95 und R75 wird in dieser Arbeit mit dem Begriff Kollektiv benannt, um es von der Einteilung positives/negatives Remodelling (Gruppen) deutlich abzugrenzen.

In den vorliegenden Untersuchungen wurden die drei beschriebenen Remodellingkollektive in ihrer jeweiligen Ausprägung „negativ“ und „positiv“ untersucht und gegenübergestellt.

2.5 Statistik

Die statistische Auswertung wurde anhand des Computerprogramms SPSS, Versionen 13.0 bis 16.0 sowie Excel (Microsoft Office 2000 Premium) durchgeführt.

Zur Untersuchung der demographischen, klinischen und morphologischen Variablen wurden standardisierte statistische Methoden angewandt. Quantitative Messwerte werden als Mittelwerte mit entsprechenden Standardabweichungen in den Tabellen angegeben, qualitative Daten als Prozentualwerte.

Die Zusammenhänge zwischen den stetigen Messwerten bzw. den klinischen Parametern wurden mit dem Korrelationskoeffizienten von Pearson für die normalverteilte Grundgesamtheit ermittelt oder mit dem Korrelationskoeffizienten von Spearman bei nichtnormalverteilten und ordinalen Werten.

Zur Auswertung von Abhängigkeiten zwischen Remodelling und klinischen Parametern wurden parametrische Testverfahren angewandt. Für den Vergleich stetiger Werte wurde der t-Test für unverbundene Stichproben benutzt, für kategorielle Werte der Chi-Quadrat-Test und bei kleinen Fallzahlen, oder wenn mindestens eines der Felder weniger als 5 Fälle enthielt, der Fisher-Exact-Test (in den Tabellen mit „^F“ gekennzeichnet).

Als signifikant galten in allen Tests Ergebnisse mit einem p -Wert $< 0,05$. Diese wurden in den Tabellen grau unterlegt.

Die Normalverteilung wurde mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests berechnet.

In R100 wurden die Parameter Alter und Cholesterin mit $p=0,200$ sowie die absoluten Remodellingwerte mit $p=0,160$ als normalverteilt angenommen. Sämtliche andere metrische Werte befanden sich mit $p<0,05$ unterhalb der Grenze, für die eine Normalverteilung angenommen wird.

In R95 waren Alter, Cholesterin und absolute Plaqueausdehnung mit einem p -Wert von 0,200 normalverteilt.

Auch in R75 waren Alter und Cholesterin mit $p=0,200$ sowie die prozentuale Plaqueausdehnung mit $p=0,053$ im Bereich der Normalverteilungsannahme. Die absolute Plaqueausdehnung war mit $p=0,043$ grenzwertig nahe der Signifikanzgrenze.

Somit wurden in dieser Arbeit die Parameter Alter und Cholesterin in allen Kollektiven sowie zusätzlich das Remodelling bei R100 als normalverteilt angenommen. Die hierfür geeigneten Tests wurden entsprechend angewandt.

2.6 Übersicht

2.6.1 *Klinische Parameter*

In Tab. 1 sind die klinischen Daten des Patientenkollektivs dargestellt, welche bei Aufnahme im Krankenhaus im Rahmen der Anamnese erhoben wurden. Zudem sind die gemessenen Laborwerte aufgelistet.

Die Definitionen der verschiedenen Angina pectoris Klassifikationen werden im Anhang 6.2 aufgeführt.

Klinische Parameter bei Aufnahme	Pat.-Anzahl (n=119) od. Mittelwert ± Std. Abw.	prozentualer Pat.-Anteil
<u>Allgemein:</u>		
Alter (Jahre)	58,85 ± 9,0	
Männer	99	83,2 %
Frauen	20	16,8 %
<u>Symptomatik:</u>		
Keine Angina pectoris	10	8,4 %
Stabile Angina pectoris	66	55,5 %
Instabile Angina pectoris	43	36,1 %
<u>Klassifikation der Angina pectoris:</u>		
CCS 1	12	10,1 %
CCS 2	28	23,5 %
CCS 3	24	20,2 %
CCS 4	2	1,7 %
Braunwald I	6	5 %
Braunwald II	34	28,6 %
Braunwald III	3	2,5 %
Klinische Klasse A	3	2,5 %
Klinische Klasse B	35	29,4 %
Klinische Klasse C	5	4,2 %
<u>Risikofaktoren:</u>		
Keine	3	2,5 %
Hypercholesterinämie	72	60,5 %
Nikotinabusus	85	71,4 %
Aktueller Nikotinkonsum	42	35,3 %
Z.n. Nikotinkonsum	43	36,1 %
Positive Familienanamnese	36	30,3 %
Arterieller Hypertonus	63	52,9 %
Diabetes mellitus	18	15,1 %
KHK-Anamnese	46	38,7 %
Z.n. Myokardinfarkt	35	29,4 %
Z.n. PTCA	22	18,5 %
Z.n. CABG	3	2,5 %
<u>Kardiovaskuläre Medikation:</u>		
Acetylsalicylsäure	115	96,6 %
Ticlopidin	20	16,8 %
β-Blocker	71	59,7 %
ACE-Hemmer	31	26,1 %
Ca-Antagonisten	38	31,9 %
Nitrate	67	56,3 %
CSE Inhibitoren	27	22,7 %
<u>Laborwerte:</u>		
Gesamtcholesterin (mg/dl)	212,36 ± 44,12	
Leukozyten (1000/μl)	7,98 ± 8,31	
Kreatinin (mg/dl)	1,02 ± 0,44	

Tab. 1: Klinische Daten des Patientenkollektivs

2.6.2 Läsionscharakteristika

Im Rahmen der Durchführung des IVUS wurde die Art und Lokalisation der Läsion sowie der Schweregrad der koronaren Herzerkrankung dokumentiert (s. Tab. 2).

Eine grafische Darstellung der Koronarsegmente befindet sich im Anhang 6.3.

Läsion	Pat.-Anzahl (n=119)	prozentualer Pat.-Anteil
<u>Läsionsart:</u>		
De novo Stenose	113	95 %
Restenose nach Ballondilatation	6	5 %
<u>Läsionslokalisation:</u>		
LAD	64	53,8 %
RCX	29	24,4 %
RCA	26	21,8 %
Segment 1	11	9,2 %
Segment 2	13	10,9 %
Segment 3	2	1,7 %
Segment 6	33	27,7 %
Segment 7	30	25,2 %
Segment 8	1	0,8 %
Segment 11	11	9,2 %
Segment 12	4	3,4 %
Segment 13	13	10,9 %
Segment 14	1	0,8 %
<u>KHK-Ausprägung:</u>		
1-Gefäß-KHK	74	62,2 %
2-Gefäß-KHK	31	26,1 %
3-Gefäß-KHK	14	11,8 %

Tab. 2: Läsionscharakteristika

2.6.3 Klinischer Verlauf

Bei den Wiedervorstellungsuntersuchungen waren nach einem Monat 118 Patienten gekommen (99,2%), nach 6 Monaten ebenso 118 und nach 12 Monaten 115 (96,6%): zwei der nicht erschienenen Patienten waren verstorben, bei den weiteren zwei wurde der Grund nicht angegeben. Die Ursache des Ablebens beider Patienten wurde ebenfalls nicht dokumentiert.

Die Art und Anzahl der MACE (major adverse cardiac events) sind in Tab. 3 aufgeführt.

MACE	Pat.-Anzahl (n=119)	prozentualer Pat.-Anteil
<hr/>		
<u>MACE-Art:</u>		
Keine	55	46,2 %
Blutung	1	0,8 %
Koronarspasmus	1	0,8 %
Akuter Myokardinfarkt	2	1,7 %
Angina pectoris	50	42 %
PTCA	23	19,3 %
CABG	3	2,5 %
Exitus letalis	2	1,7 %
<u>Anzahl an MACE:</u>		
1 Komplikation/Intervention	44	37 %
2 Komplikationen/Interventionen	17	14,3 %
3 Komplikationen/Interventionen	6	5 %
<u>Zeitpunkt des Auftretts von MACE:</u>		
bei IVUS	4	3,4 %
im 1. Monat	9	7,6 %
zwischen 2. und 6. Monat	40	33,6 %
zwischen 7. und 12. Monat	40	33,6 %

Tab. 3: Klinischer Verlauf

		R100 (n=119)			R95 (n=96)			R75 (n=28)		
		Remodelling		<i>p-Wert</i>	Remodelling		<i>p-Wert</i>	Remodelling		<i>p-Wert</i>
		negativ (n=57)	positiv (n=62)		negativ (n=47)	positiv (n=49)		negativ (n=16)	positiv (n=12)	
Plaque [%]	min.	53,22	66,98	0	53,22	66,98	0	53,22	75,98	0
	max.	95,01	95,16		95,01	95,16		89,81	94,3	
	Median	84,38	89,43		83,78	89,81		82,95	89,38	
	Mittelwert	82,38	87,46		81,79	88,07		77,87	88,84	
	Std. Abw.	9,11	6,73		9,53	6,69		10,76	4,83	
	25. Perzentile	79,43	85,16		79,31	87,46		71,68	87,64	
	75. Perzentile	88,75	91,69		88,49	91,96		85,32	92,3	

Tab. 4: Plaqueausdehnung

Dieses Ergebnis wurde durch den positiven, gleichsinnigen Zusammenhang zwischen Remodellingindex und prozentualer Plaquelast mit einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman von $r_s=0,422$ und $p=0$ für R100 (s. Abb. 9) noch unterstrichen, welcher besagt, dass mit steigendem RI der prozentuale Plaqueanteil zunimmt.

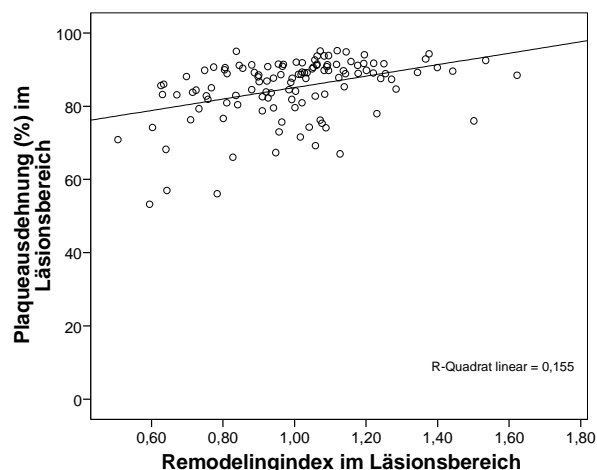


Abb. 9: Korrelation zwischen Remodelling und Plaquelast in R100

3.2 Alter

Hinsichtlich der Altersverteilung zeigten sich kaum Unterschiede zwischen positivem (37 bis 82 Jahre) und negativem (36 bis 80 Jahre) Remodelling. Ebenso differierten die Mittelwerte und entsprechenden Standardabweichungen in den verschiedenen Kollektiven nur geringfügig voneinander (s. Tab. 5). Man konnte lediglich eine breitere Streuung des Alters mit zunehmender Kollektivgröße beobachten (s. Abb. 10).

Statistisch bestand keine Signifikanz bei p -Werten zwischen 0,487 und 0,863.

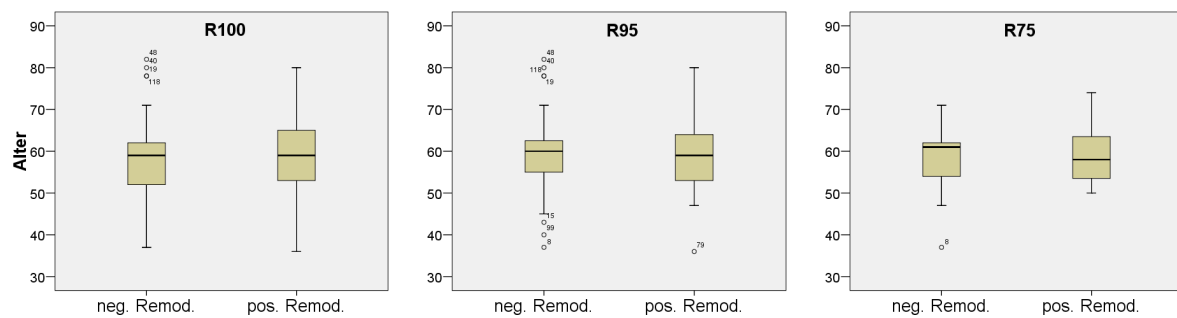


Abb. 10: Altersverteilung

3.3 Geschlecht

Der Anteil an männlichen Patienten überwog deutlich in beiden Gruppen. Beim negativen Remodelling betrug der Anteil von Männern zu Frauen circa 4:1 ($80 \pm 1\%$ versus $20 \pm 1\%$); beim positiven Remodelling waren es circa 5:1 ($85,4 \pm 2\%$ versus $14,6 \pm 2\%$), ausgenommen von R75 mit einem Verhältnis von 2:1 (66,6% vs. 33,3%).

Die Kollektive wiesen somit ähnliche Tendenzen auf, allerdings mit unterschiedlicher Gewichtung (s. Tab. 5).

Es bestand auch keine statistische Signifikanz bei p -Werten von 0,235 bis 0,534.

		R100 (n=119)			R95 (n=96)			R75 (n=28)		
		Remodelling		p -Wert	Remodelling		p -Wert	Remodelling		p -Wert
		negativ (n=57)	positiv (n=62)		negativ (n=47)	positiv (n=49)		negativ (n=16)	positiv (n=12)	
Geschlecht				0,235			0,534			0,418 ^F
	Männer [%]	78,9	87,1		78,7	83,7		81,3	66,7	
	Frauen [%]	21,2	12,9		21,3	16,3		18,8	33,3	
Alter	min.	37	36	0,487	37	36	0,863	37	50	0,667
	max.	82	80		82	80		71	74	
	Median	59	59		60	59		61	58	
	Mittelwert	58,25	59,4		59,23	59,55		58	59,33	
	Std. Abw.	9,43	8,69		9,54	8,37		8,03	8,04	
	25. Perzentile	51,5	52,75		55	53		53	52,25	
	75. Perzentile	62	65,25		63	64,5		62	64,25	

Tab. 5: Verteilung von Geschlecht und Alter

3.4 Symptome bei Aufnahme / Angina pectoris

3.4.1 Angina pectoris (stabil/instabil) vor Intervention

In beiden Gruppen berichteten mindestens 90% von einer Angina pectoris bei Aufnahme. Diese galt neben der dokumentierten Ischämie als Einschlusskriterium für die Studie. Beim positiven Remodelling war der Prozentsatz etwas höher mit bis zu 6,2%. Zudem nahm sowohl der relative Anteil an Patienten mit Angina pectoris als auch der Unterschied zwischen beiden Gruppen von R100 über R95 bis R75 kontinuierlich zu (s. Tab. 6). Somit zeigte R75 das deutlichste Ergebnis.

Eine Signifikanz wurde jedoch in keinem Kollektiv erreicht ($p \geq 0,431$).

Bei der Differenzierung der Anginatypen dominierte die stabile Angina pectoris in beiden Gruppen (mind. 60% beim negativen und mind. 50% beim positiven Remodelling). Die instabile Angina pectoris hingegen trat bei max. 30% respektive 42% der Untersuchten auf. Der relative Anteil an Patienten mit stabiler Angina pectoris nahm in beiden Gruppen von R100 über R95 bis R75 kontinuierlich zu (negatives Remodelling 59,6% in R100 und 87,5% in R75; positives Remodelling 51,6% und 75%). Umgekehrt hierzu nahm der Anteil derer mit instabiler Angina pectoris stetig ab (29,8% / 6,3% bzw. 41,9% / 25%) (s. Tab. 6). R75 hob die Dominanz der stabilen Form somit am deutlichsten hervor.

Eine Signifikanz wurde jedoch auch hier nicht erreicht ($p \geq 0,241$).

Wie in Tab. 6 ersichtlich, bestand ein deutlicher Zusammenhang zwischen stabiler Angina pectoris und negativem Remodelling sowie instabiler Angina und positivem Remodelling. Aus quantitativer Sicht hatten in R100 doppelt so viele Patienten mit negativem Remodelling eine stabile Angina pectoris (beim positiven lediglich gut 1/5 mehr), in R75 erreichten sie nahezu eine 14-fache Häufung (vs. eine 3-fache). Zudem bestand im Vergleich beider Gruppen eine ausgeprägte Häufung von instabiler Angina pectoris beim positiven Remodelling (12,1% mehr in R100 bzw. 18,7% in R75 als beim negativen Remodelling).

In den drei untersuchten Kollektiven waren die Verteilung von Angina pectoris sowie die Unterteilung stabil/instabil ähnlich, wobei R75 die ausgeprägtesten Werte zeigte.

In den statistischen Testverfahren mittels Chi-Quadrat-Test ergab sich jedoch keine Signifikanz für die Verteilung von stabiler und instabiler Angina pectoris ($p \geq 0,241$).

	R100 (n=119)			R95 (n=96)			R75 (n=28)		
	Remodelling		<i>p-Wert</i>	Remodelling		<i>p-Wert</i>	Remodelling		<i>p-Wert</i>
	negativ (n=57)	positiv (n=62)		negativ (n=47)	positiv (n=49)		negativ (n=16)	positiv (n=12)	
Angina pect. vorhanden [%]	89,5	93,5	0,517 ^F	91,5	95,9	0,431 ^F	93,8	100	1 ^F
Angina Typ			0,343			0,241 ^F			0,285 ^F
Stabile AP [%]	59,6	51,6		66	55,1		87,5	75	
Instabile AP [%]	29,8	41,9		25,5	40,8		6,3	25	

Tab. 6: Verteilung der Angina pectoris

3.4.2 Angina pectoris nach Klassifikationen

Klassifikation nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS)

Bei Patienten mit negativem Remodelling war CCS 3 (27,7 bis 43,8%), bei jenen mit positivem Remodelling CCS 2 (25 bis 26,5%) am häufigsten vertreten, CCS 1 hingegen am wenigsten in beiden Gruppen (unter 17%). CCS 4 trat lediglich in Kombination mit positivem Remodelling in 2 Fällen (in R100) bzw. einem Fall (in R95 und R75) auf.

In den verschiedenen Kollektiven veränderte sich die Gewichtung nicht wesentlich, außer bei R75/positives Remodelling, in dem die Verteilung ausgeglichener war (s. Tab. 7).

Statistisch bestand keine Signifikanz bei p -Werten $\geq 0,202$.

Klassifikation nach Braunwald

In beiden Gruppen war Braunwald II am häufigsten vertreten; insbesondere bestand ein deutlicher Zusammenhang von positivem Remodelling und Braunwald II in 24 Fällen (38,7%) versus jeweils einem (1,6%) in den anderen Klassen in R100. Beim negativen Remodelling hingegen war die Verteilung etwas gleichmäßiger und Klasse I häufiger vertreten.

Statistisch wurde diese Beobachtung im Fisher-Exact-Test durch einen signifikanten p -Wert von 0,022 im Kollektiv R100 bestätigt.

R95 und R75 spiegelten dieses Ergebnis ohne statistische Signifikanz wieder, in R75 waren die wenig vertretenen Klassen I und III allerdings überhaupt nicht mehr belegt (s. Tab. 7).

Klinische Klassifikation

Hier war Klasse B in beiden Gruppen am häufigsten vertreten. Klassen A und C waren unterrepräsentiert mit je nur einem Patienten mit negativem respektive zwei Patienten mit positivem Remodelling in R100 und R95 bzw. keinem in R75.

Diese Verteilung war somit in allen drei Kollektiven ähnlich, in R75 blieb jedoch nur noch die dominierende Klasse B belegt (s. Tab. 7).

Statistisch erlangte diese Beobachtung keine Signifikanz ($p \geq 0,285$).

	R100 (n=119)			R95 (n=96)			R75 (n=28)		
	Remodelling		<i>p-Wert</i>	Remodelling		<i>p-Wert</i>	Remodelling		<i>p-Wert</i>
	negativ (n=57)	positiv (n=62)		negativ (n=47)	positiv (n=49)		negativ (n=16)	positiv (n=12)	
CCS Klassifikation			<i>0,202</i>			<i>0,441</i>			<i>0,629^F</i>
CCS 1 [%]	10,5	9,7		12,8	12,2		12,5	16,7	
CCS 2 [%]	21,1	25,8		25,5	26,5		31,3	25	
CCS 3 [%]	28,1	12,9		27,7	14,3		43,8	25	
CCS 4 [%]	0	3,2		0	2		0	8,3	
Braunwald Klassifikation			<i>0,022^F</i>			<i>0,121^F</i>			<i>0,285^F</i>
Braunwald I [%]	8,8	1,6		6,4	2		0	0	
Braunwald II [%]	17,5	38,7		17	36,7		6,3	25	
Braunwald III [%]	3,5	1,6		2,1	2		0	0	
Klinische Klassifikation			<i>0,451^F</i>			<i>0,532^F</i>			<i>0,285^F</i>
Klin. Klasse A [%]	1,8	3,2		2,1	4,1		0	0	
Klin. Klasse B [%]	26,3	32,3		21,3	32,7		6,3	25	
Klin. Klasse C [%]	1,8	6,5		2,1	4,1		0	0	

Tab. 7: Verteilung der Angina pectoris nach verschiedenen Klassifikationen

Eine grafische Übersicht zum Vergleich der Klassifikationen von Angina pectoris befindet sich im Anhang 6.5.1.

3.5 Bestehende Risikofaktoren

3.5.1 Risikofaktoren allgemein

In beiden Gruppen hatten alle Patienten Risikofaktoren bei Aufnahme (ausgenommen von einem Patienten mit negativem Remodelling in R100 und zwei mit positivem Remodelling in R100 und R95).

Patienten mit negativem Remodelling hatten am häufigsten drei, Patienten mit positivem Remodelling am häufigsten zwei Risikofaktoren bei Aufnahme.

Insgesamt wiesen jedoch letztere mehr Risikofaktoren auf: 83-86% der Patienten mit positivem Remodelling hatten zwei oder mehr Risikofaktoren, hingegen nur 69-77% derer mit negativem Remodelling. Dieser Unterschied wurde mit höher werdendem Remodellingindex deutlicher (Unterschied von 6,7% in R100 und von 14,5% in R75).

Das Verhältnis der Risikofaktorenverteilung unterschied sich in den Kollektiven voneinander (s. Tab. 8); R75 spiegelte somit die Tendenzen nur bedingt wieder.

Bei $p \geq 0,326$ bestand keine Signifikanz.

		R100 (n=119)			R95 (n=96)			R75 (n=28)		
		Remodelling		<i>p-Wert</i>	Remodelling		<i>p-Wert</i>	Remodelling		<i>p-Wert</i>
		negativ (n=57)	positiv (n=62)		negativ (n=47)	positiv (n=49)		negativ (n=16)	positiv (n=12)	
Risikofaktoren vorhanden [%]		98,2	96,8	1	100	95,9	0,495 ^F	100	100	
Anzahl RF [%]	ges. Kollektiv			0,589			0,326 ^F			0,602 ^F
	1	21,1	12,9		23,4	10,2		31,3	16,7	
	2	31,6	43,5		34	42,9		25	50	
	3	35,1	32,3		34	34,7		37,5	25	
	4	10,5	8,1		8,5	8,2		6,3	8,3	

Tab. 8: Anzahl von Risikofaktoren bei Aufnahme

3.5.2 Risikofaktoren im Einzelnen

Der Nikotinabusus (aktuell oder in der Vergangenheit) war als Risikofaktor in beiden Gruppen am meisten vertreten: beim negativen Remodelling mit $74,4 \pm 0,7\%$, beim positiven mit $69,2 \pm 2,4\%$. In der ersten Gruppe überwog der aktive Nikotinabusus, in letzterer der Nikotinabusus in der Vergangenheit.

Von der Häufigkeit her folgten die Hypercholesterinämie und der arterielle Hypertonus in beiden Gruppen. Beide Risikofaktoren, jedoch insbesondere die Hypercholesterinämie, erschienen öfter beim positiven Remodelling (mit ca. 5 bis 29% über den Werten des negativen Remodellings).

Die positive KHK-Anamnese trat auffallend häufig beim positiven Remodelling auf und erlangte beim Chi-Quadrat-Test in R100 eine statistische Signifikanz mit $p=0,023$; hier bestand eine Differenz von über 20% zwischen beiden Gruppen. Patienten mit negativem Remodelling zeigten hingegen vermehrt eine positive Familienanamnese.

Der Diabetes mellitus erschien von allen Risikofaktoren am seltensten (s. Tab. 9).

Bei den Kollektiven R95 und R100 beobachtete man eine ähnliche Verteilung der Risikofaktoren, R75 differierte jedoch in der Gewichtung beim Nikotinkonsum und dem Diabetes mellitus zwischen positivem und negativem Remodelling. R75 war hier somit nicht aussagekräftig.

Statistische Signifikanz erlangte lediglich die bereits beschriebene Häufung der KHK-Anamnese beim positiven Remodelling in R100.

	R100 (n=119)			R95 (n=96)			R75 (n=28)		
	Remodelling		<i>p-Wert</i>	Remodelling		<i>p-Wert</i>	Remodelling		<i>p-Wert</i>
	negativ (n=57)	positiv (n=62)		negativ (n=47)	positiv (n=49)		negativ (n=16)	positiv (n=12)	
KHK Anamnese [%]	28,1	48,4	0,023	29,8	40,8	0,259	25	33,3	0,691 ^F
Diab. Mell. [%]	14	16,1	0,75	14,9	14,3	0,933	37,5	25	0,687 ^F
Art. Hypertonus [%]	52,6	53,2	0,948	48,9	57,1	0,421	37,5	50	0,508
Hyperchol. [%]	57,9	62,9	0,577	57,4	63,3	0,56	37,5	66,7	0,127
Fam.-Anamnese [%]	33,3	27,4	0,519	31,9	27,1	0,606	31,3	16,7	0,662 ^F
Nikotinabusus [%] aktuell	42,1	29	0,323	40,4	28,6	0,462	31,3	41,7	0,704 ^F
Vergangenheit	31,6	40,3		34	42,9		43,8	25	

Tab. 9: Risikofaktoren im Vergleich

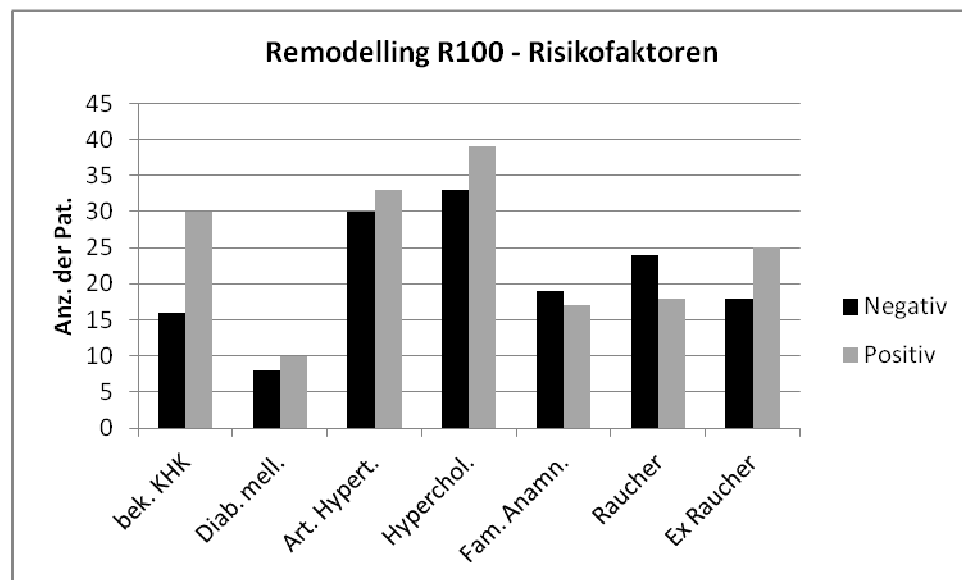


Abb. 11: Verteilung der Risikofaktoren in R100

Eine weitere Übersicht zum Vergleich der Risikofaktoren befindet sich im Anhang 6.5.2.

3.5.3 Kardiale Anamnese

Patienten mit positivem Remodelling wiesen eine deutliche Häufung von Myokardinfarkt in ihrer Anamnese auf ($34,9 \pm 2,2\%$ vs. $21,1 \pm 1,3\%$ bei negativem Remodelling). Diese Beobachtung war grenzwertig signifikant mit einem *p* von 0,055 in R100. Zudem wurden nur Patienten mit positivem Remodelling in ihrer Vorgeschichte bypassoperiert (insgesamt je 3 Patienten in R100 und R95). Patienten mit negativem Remodelling hatten eine weniger belastete kardiale Vorgeschichte: maximal ein Viertel hatte einen Myokardinfarkt und keiner

einen CABG in der Vorgeschichte. Der Prozentsatz der mittels PTCA behandelten Patienten war hingegen in beiden Gruppen ähnlich (s. Tab. 10).

Diese Tendenzen differierten allerdings in den Kollektiven. Der Anteil an bypassoperierten Patienten sank in R75 auf null, und die Gewichtung der Patienten mit Z.n. PTCA verschob sich. R75 eignete sich hier daher nicht zur Ergebnisinterpretation.

Statistisch bestand keine Signifikanz, abgesehen von einem nahezu signifikanten Ergebnis beim Z.n. Myokardinfarkt in R100 ($p=0,055$).

	R100 (n=119)			R95 (n=96)			R75 (n=28)		
	Remodelling		<i>p-Wert</i>	Remodelling		<i>p-Wert</i>	Remodelling		<i>p-Wert</i>
	negativ (n=57)	positiv (n=62)		negativ (n=47)	positiv (n=49)		negativ (n=16)	positiv (n=12)	
Kard. Anamn. [%] ges. Kollektiv			0,123 ^F			0,563 ^F			0,890 ^F
Z.n. MI	21,1	37,1	0,055	23,4	32,7	0,314	18,8	33,3	0,418 ^F
Z.n. PTCA	17,5	19,4	0,799	19,1	16,3	0,717	12,5	8,3	1,000 ^F
Z.n. CABG	0	4,8	0,245 ^F	0	6,1	0,242 ^F	0	0	

Tab. 10: KHK-Anamnese

3.6 Vorbestehende Medikation

Patienten mit positivem Remodelling nahmen häufiger CSE-Inhibitoren, ACE-Hemmer, Ticlopidin, β -Blocker und Nitrate ein als jene mit negativem Remodelling (2,8 bis 8,7% mehr in R100 bzw. 14,5 bis 31,2% mehr in R75). Lediglich die Einnahme von Calciumantagonisten trat häufiger beim negativen Remodelling auf mit einem Unterschied von 6,1 bis 27,1% zum positiven Remodelling. ASS wurde von nahezu allen Patienten eingenommen.

Die Verteilung ähnelte sich in allen drei Kollektiven, R75 spiegelte jedoch den Unterschied zwischen positivem und negativem Remodelling am ausgeprägtesten wieder.

In der statistischen Testung bestand keine Signifikanz bei $p \geq 0,114$ (s. Tab. 11).

		R100 (n=119)			R95 (n=96)			R75 (n=28)		
		Remodelling		<i>p-Wert</i>	Remodelling		<i>p-Wert</i>	Remodelling		<i>p-Wert</i>
		negativ (n=57)	positiv (n=62)		negativ (n=47)	positiv (n=49)		negativ (n=16)	positiv (n=12)	
Medikation [%]	ASS	96,5	96,8	1	97,9	100	0,49 ^F	100	100	
	Ticlopidin	12,3	21	0,206	12,8	16,3	0,621	6,3	25	0,285 ^F
	ß-Blocker	57,9	61,3	0,706	57,4	67,3	0,317	68,8	83,3	0,662 ^F
	ACE-Hemmer	24,6	27,4	0,723	23,4	30,6	0,427	12,5	33,3	0,354 ^F
	Nitrate	54,4	58,1	0,686	57,4	61,2	0,706	75	50	0,243 ^F
	CSE-Inhibitor	19,3	25,8	0,397	23,4	26,5	0,724	18,8	50	0,114 ^F
	Ca-Antagonist	35,1	29	0,479	36,2	28,6	0,426	43,8	16,7	0,223 ^F

Tab. 11: Medikamenteneinnahme

Eine Übersicht zum Vergleich aller eingenommenen Medikamente befindet sich im Anhang 6.5.3.

3.7 Laborergebnisse

Cholesterin:

Aufgrund der Streuung der Daten war der Medianwert zur Beurteilung geeignet. Wie in Abb. 12 ersichtlich, war die Verteilung der Cholesterinwerte zwischen der 25. und 75. Perzentile in beiden Gruppen nahezu identisch. Patienten mit positivem Remodelling tendierten in R95 und R100 jedoch zu höheren Werten jenseits der 75. Perzentile (breitere Streuung im oberen Quartil) als beim negativen Remodelling, wo die Streuung unterhalb der 25. Perzentile breiter war. R 75 wies eine ausgewogenere Verteilung auf und stellte die Ergebnisse etwas anders dar.

Eine statistische Signifikanz erlangte diese Beobachtung mit *p*-Werten zwischen 0,622 und 0,99 nicht (s. Tab. 12).

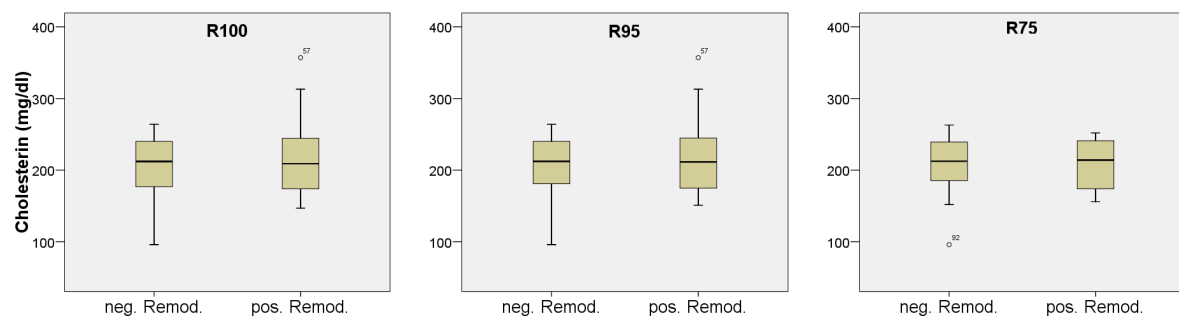


Abb. 12: Cholesterinwerte

Leukozyten:

Wegen der Datenstreuung wurde auch hier mit dem Medianwert gearbeitet. Es bestand eine diskrete Tendenz zu höheren Werten beim positiven Remodelling im Vergleich zum negativen.

Dies wurde insbesondere in R75 sehr deutlich bei einem Median von 8000/ μ l vs. 6850/ μ l bzw. der 25. / 75. Perzentilwerte von 6710 / 9650/ μ l vs. 5830 / 7400/ μ l (s. Tab. 12).

Die p -Werte lagen jedoch außerhalb des Signifikanzbereiches ($p \geq 0,256$).

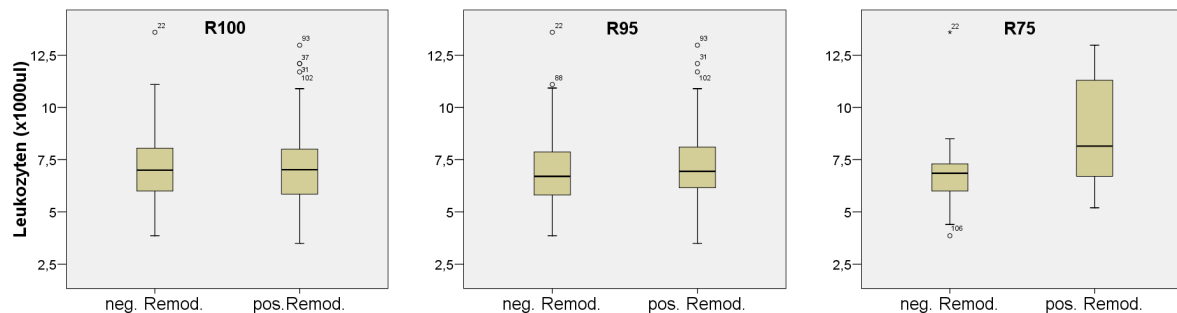


Abb. 13: Leukozytenwerte ^A

Kreatinin:

Aufgrund der Datenstreuung wurde hier ebenso der Medianwert zur Beurteilung herangezogen. In der Gruppe mit negativem Remodelling wurden diskret höhere Werte beobachtet als in derjenigen mit positivem Remodelling (s. Tab. 12).

Diese Tendenz wurde insbesondere in R75 deutlich (25. / 75. Perzentile: 1,01 / 1,26 vs. 0,85 / 1,06 mg/dl).

Statistisch erlangte dies jedoch keine Bedeutung ($p \geq 0,096$).

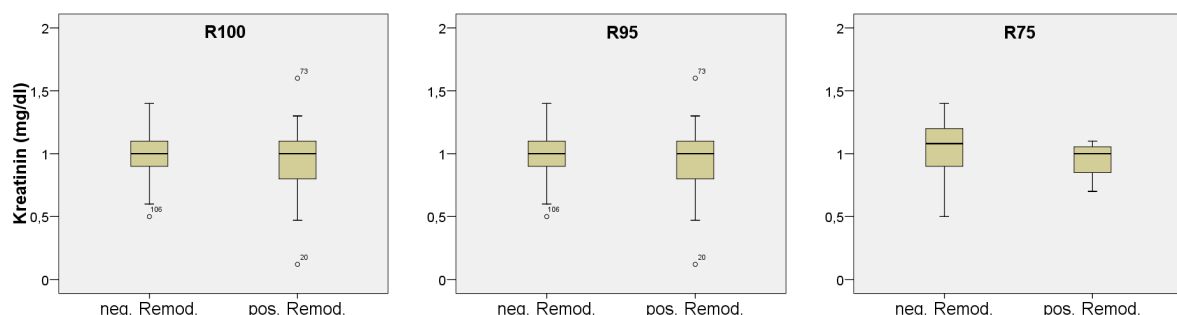


Abb. 14: Kreatininwerte ^A

^A Bem.: Ein Patient mit negativem Remodelling, einem Kreatinin von 5,1 mg/dl und Leukozyten von 95000/ μ l wurde jeweils aus den 3 Kollektiven aus Darstellungsgründen herausgenommen.

		R100 (n=119)			R95 (n=96)			R75 (n=28)		
		Remodelling		<i>p-Wert</i>	Remodelling		<i>p-Wert</i>	Remodelling		<i>p-Wert</i>
		negativ (n=57)	positiv (n=62)		negativ (n=47)	positiv (n=49)		negativ (n=16)	positiv (n=12)	
Cholesterin [mg/dl]	min.	96	147	0,779	96	151	0,622	96	156	0,99
	max.	264	357		264	357		263	252	
	Median	212,15	209		212,3	211,5		212,5	214	
	Mittelwert	207,74	211,44		207,33	215,04		204,05	205	
	Std. Abw.	39,51	45,44		41,4	46,03		45,27	37,05	
	25. Perzentile	176,5	174		179	174,5		178,98	168	
	75. Perzentile	240,5	244,7		242	244,85		241,25	243	
Leukozyten [x1000/ μ l]	min.	3,9	3,5	0,922	3,9	3,5	0,582	3,9	5,8	0,256
	max.	95	13		95	13		95	13	
	Median	6,75	6,9		6,6	6,84		6,85	8	
	Mittelwert	8,96	7,13		9,29	7,21		12,76	8,28	
	Std. Abw.	13,7	1,81		15,47	1,89		23,7	2,31	
	25. Perzentile	5,8	5,85		5,53	5,93		5,83	6,71	
	75. Perzentile	7,88	7,99		7,78	8,08		7,4	9,65	
Kreatinin [mg/dl]	min.	0,5	0,5	0,568	0,5	0,5	0,223	0,5	0,7	0,096
	max.	5,1	1,6		5,1	1,6		5,1	1,1	
	Median	1,01	1		1,05	1		1,12	1	
	Mittelwert	1,11	0,99		1,15	0,98		1,36	0,96	
	Std. Abw.	0,66	0,2		0,74	0,2		1,1	0,13	
	25. Perzentile	0,9	0,8		0,9	0,8		1,01	0,85	
	75. Perzentile	1,14	1,1		1,17	1,1		1,26	1,06	

Tab. 12: Laborergebnisse

3.8 Läsionsort

3.8.1 Betroffene Koronararterie

Die LAD war mit 48,4 bis 59,6% am meisten betroffen (s. Tab. 13). Beim negativen Remodelling war sie jedoch mit bis zu 11,2% häufiger die Zielläsion.

Die RCX war in 18,8 bis 41,7% aller Fälle betroffen. Sie trat mit bis zu 22,9% häufiger beim positiven Remodelling auf und stellte hier die zweithäufigste Läsionslokalisation dar.

Die RCA trat in beiden Gruppen mit $22,2 \pm 1,1\%$ in R100 und R95 gleich häufig auf.

R75 spiegelte jedoch den Trend der großen Kollektive nicht mehr zuverlässig wieder.

Von den Koronarsegmenten wurden lediglich die proximalen und mittleren Anteile behandelt. In beiden Gruppen waren Segment 6 und 7 mit mindestens 20,4% am meisten betroffen. Beim negativen Remodelling folgten von der Häufigkeit her die Segmente 1, 13 und 2, beim positiven waren es die Segmente 11, 2 und 13 (s. Tab. 13).

Die Kollektive R100 und R95 zeigten eine vergleichbare Gewichtung. R75 hingegen erwies sich nicht repräsentativ bei einer erheblichen Änderung der Verteilung.

Bei p -Werten $> 0,2$ bestand keine Signifikanz.

	R100 (n=119)			R95 (n=96)			R75 (n=28)		
	Remodelling		p -Wert	Remodelling		p -Wert	Remodelling		p -Wert
	negativ (n=57)	positiv (n=62)		negativ (n=47)	positiv (n=49)		negativ (n=16)	positiv (n=12)	
Koronararterie [%]			0,389			0,543			0,298 ^F
RCA	21,1	22,6	0,84	23,4	22,4	0,911	25	8,3	0,355 ^F
LAD	59,6	48,4	0,218	57,4	49	0,406	56,3	50	0,743
RCX	19,3	29	0,217	19,1	28,6	0,28	18,8	41,7	0,231 ^F
Segmente [%]			0,786 ^F			0,774 ^F			0,948 ^F
Segm. 1	10,5	8,1		12,8	8,2		12,5	8,3	
Segm. 2	8,8	12,9		8,5	12,2		6,3	0	
Segm. 3	1,8	1,6		2,1	2		6,3	0	
Segm. 6	29,8	25,8		27,7	28,6		18,8	8,3	
Segm. 7	28,1	22,6		27,7	20,4		31,3	41,7	
Segm. 8	1,8	0		2,1	0		6,3	0	
Segm. 11	5,3	12,9		4,3	14,3		6,3	16,7	
Segm. 12	1,8	4,8		2,1	2		0	8,3	
Segm. 13	10,5	11,3		10,6	12,2		12,5	16,7	
Segm. 14	1,8	0		2,1	0		0	0	

Tab. 13: Betroffene Koronararterie/-segment

Eine Übersicht zum Vergleich des Läsionsortes befindet sich im Anhang 6.5.4.

3.8.2 Zielläsion / KHK-Ausprägung

In beiden Gruppen dominierte eindeutig die de novo Stenose als Zielläsion mit einem Anteil von mindestens 91%. Bei lediglich einem Patienten mit negativem und bis zu fünf mit positivem Remodelling handelte es sich bei der Läsion um eine Restenose (s. Tab. 14).

Alle Kollektive spiegelten hier dasselbe Ergebnis wieder.

Statistisch bestand keine Signifikanz mit $p \geq 0,209$.

	R100 (n=119)			R95 (n=96)			R75 (n=28)		
	Remodelling		<i>p-Wert</i>	Remodelling		<i>p-Wert</i>	Remodelling		<i>p-Wert</i>
	negativ (n=57)	positiv (n=62)		negativ (n=47)	positiv (n=49)		negativ (n=16)	positiv (n=12)	
Gefäß [%]			0,209			1 ^F			1 ^F
Neue Stenose	98,2	91,9		97,9	95,9		93,8	91,7	
Restenose	1,8	8,1		2,1	4,1		6,3	8,3	

Tab. 14: Stenoseart

Bei der KHK-Ausprägung beobachtete man, dass die Anzahl der betroffenen Patienten mit zunehmendem Schweregrad abnahm (s. Tab. 15).

Die 1-Gefäß-KHK dominierte mit $65,2 \pm 3,5\%$ beim negativen und $67,3 \pm 7,6\%$ beim positiven Remodelling.

Die 2-Gefäß-KHK trat häufiger beim negativen Remodelling auf mit maximal 31,9% (bis zu 15 vs. 9 Fälle beim positiven Remodelling, entsprechend 13,5% Unterschied in R95).

Die 3-Gefäß-KHK hingegen zeigte eine deutliche Häufung in der Gruppe mit positivem Remodelling (bis zu 11 vs. 3 Patienten mit negativen Remodelling, entsprechend einer Differenz von 12,4% in R100). In R100 tendierte dieser Unterschied zwischen beiden Gruppen zu einer grenzwertigen Signifikanz, die allerdings bei $p=0,097$ noch nicht erreicht wurde.

Die beschriebenen Unterschiede kristallisierten sich insbesondere bei größer werdendem Kollektiv heraus, in R75 waren sich positives und negatives Remodelling am ähnlichsten. Zudem änderte sich die Gewichtung teilweise in R100. R75 stellte hier somit kein repräsentatives Ergebnis dar.

	R100 (n=119)			R95 (n=96)			R75 (n=28)		
	Remodelling		<i>p-Wert</i>	Remodelling		<i>p-Wert</i>	Remodelling		<i>p-Wert</i>
	negativ (n=57)	positiv (n=62)		negativ (n=47)	positiv (n=49)		negativ (n=16)	positiv (n=12)	
KHK-Ausprägung [%]			0,097			0,104			1 ^F
1-Gefäß-KHK	64,9	59,7		61,7	63,3		68,8	75	
2-Gefäß-KHK	29,8	22,6		31,9	18,4		25	16,7	
3-Gefäß-KHK	5,3	17,7		6,4	18,4		6,3	8,3	

Tab. 15: KHK-Ausprägung

Eine Übersicht zum Vergleich des Läsionsortes befindet sich im Anhang 6.5.4.

3.9 Klinischer Verlauf

3.9.1 MACE

Die MACE umfassen im Folgenden die dokumentierten Komplikationen Blutungen, vaskuläre Komplikationen, Koronarspasmen, Angina pectoris und Tod sowie die durchgeführten Interventionen PTCA und CABG.

Im ersten Jahr nach der initialen IVUS-Durchführung war ein wesentlicher Unterschied im Auftreten von MACE zwischen beiden Gruppen zu verzeichnen: wie in Tab. 16 ersichtlich zeigten Patienten mit negativem Remodelling deutlich mehr MACE als jene mit positivem Remodelling ($67,7 \pm 1\%$ vs. $39,1 \pm 5,8\%$).

Dieses Ergebnis stellte sich in allen drei Kollektiven ähnlich dar. In R100 und R95 erlangte es statistische Signifikanz mit $p=0,011$ bzw. $0,022$; in R75 war der Unterschied zwischen beiden Gruppen mit doppelt so vielen MACE am größten, statistisch jedoch nur grenzwertig signifikant mit $p=0,063$ (s. Tab. 16).

	R100 (n=119)			R95 (n=96)			R75 (n=28)		
	Remodelling		<i>p-Wert</i>	Remodelling		<i>p-Wert</i>	Remodelling		<i>p-Wert</i>
	negativ (n=57)	positiv (n=62)		negativ (n=47)	positiv (n=49)		negativ (n=16)	positiv (n=12)	
MACE [%]			<i>0,011</i>			<i>0,022</i>			<i>0,063</i>
ja	66,7	41,9		68,1	44,9		68,7	33,3	
nein	33,3	58,1		31,9	55,1		31,3	66,7	

Tab. 16: Auftreten von MACE

Die am häufigsten auftretende MACE waren pectanginöse Beschwerden bei mindestens 72% der Patienten mit negativem und bis zu 70% derer mit positivem Remodelling. In letzterer Gruppe wurde häufiger eine PTCA durchgeführt ($43,1 \pm 2,4\%$ vs. $31,5 \pm 0,2\%$ beim negativen Remodelling). Weitere MACE wie Koronarspasmen, vaskuläre Ereignisse und CABG spielten eine untergeordnetere Rolle; sie traten jeweils bei maximal 2 Patienten auf (s. Tab. 17). Zwei Todesfälle unbekannter Ursache ereigneten sich in der Gruppe mit negativem Remodelling.

Diese Unterschiede blieben in der statistischen Testung jedoch unsignifikant.

Die Kollektive R100 und R95 zeigten ähnliche Tendenzen; R75 war jedoch nur bedingt repräsentativ, da die seltenen MACE hier zum Teil nicht erschienen.

Patienten mit MACE im Laufe des ersten Jahres nach IVUS		R100 (n=65)			R95 (n=54)			R75 (n=15)		
		Remodelling		<i>p-Wert</i>	Remodelling		<i>p-Wert</i>	Remodelling		<i>p-Wert</i>
		negativ (n=38)	positiv (n=27)		negativ (n=32)	positiv (n=22)		negativ (n=11)	positiv (n=4)	
MACE [%]	ges. Kollektiv			0,488 ^F			0,538 ^F			0,245 ^F
	Blutung	0	3,7	0,415 ^F	0	0		0	0	
	Vasc. Kompl.	2,6	0	1 ^F	3,1	0	1 ^F	9,1	0	1 ^F
	Kor. Spasm.	2,6	3,7	1 ^F	3,1	4,5	1 ^F	0	25	0,267 ^F
	Angina	81,6	70,4	0,504 ^F	78,1	68,2	0,723 ^F	72,7	50	1 ^F
	PTCA ges.	31,6	40,7	0,29	31,3	45,5	0,256 ^F	54,5	25	0,569 ^F
	CABG	5,3	3,7	1 ^F	6,3	4,5	1 ^F	0	0	
	Exitus letalis	5,3	0	0,507 ^F	6,3	0	0,508 ^F	18,2	0	1 ^F
	n.n.b.	5,3	11,1	0,642 ^F	6,3	9,1	1 ^F	18,2	0	1 ^F

Tab. 17: Gruppe der Patienten mit MACE im Laufe des ersten Jahres

Eine Übersicht zum Vergleich aller Komplikationen befindet sich im Anhang 6.5.5.

3.9.2 Zeitlicher Verlauf der MACE

Die initiale IVUS-Untersuchung blieb weitgehend komplikationslos: je Gruppe war lediglich ein Koronarspasmus und eine Komplikation vaskulärer Ursache zu beobachten.

Innerhalb des ersten Monats nach Primärintervention stellten sich die Patienten lediglich mit pectanginösen Beschwerden vor.

Im restlichen ersten Halbjahr wurden in beiden Gruppen neben der Diagnose Angina pectoris noch einige Indikationen zur PTCA gestellt, und ein Patient mit negativem Remodelling verstarb.

Bei der Abschlussuntersuchung nach dem zweiten Halbjahr wurden folgende Ereignisse dokumentiert: Angina pectoris, PTCA- und (wenige) CABG-Interventionen sowie ein weiterer Todesfall eines Patienten mit negativem Remodelling (s. Tab. 18).

	IVUS	FU1	FU6	FU12
Blutung	1	0	0	0
Vasc. Kompl.	1	0	0	0
Koronarspasmus	2	0	0	0
AP	0	9	26	17
PTCA	0	0	5	8
AP + PTCA	0	0	8	5
CABG	0	0	0	3
Exitus	0	0	1	1

Tab. 18: Anzahl an Patienten mit MACE: zeitlicher Verlauf in R100

Wie bereits am Anfang dieses Abschnitts beschrieben, wiesen sämtliche Folgeuntersuchungen bei Patienten mit negativem Remodelling deutlich mehr MACE als jene mit positivem auf.

Zudem nahm beim negativen Remodelling der Anteil an Patienten mit MACE stetig zu und erreichte nach einem Jahr nahezu 70%; beim positiven Remodelling hingegen war nach einem Anstieg bei der Wiedervorstellung im 6. Monat (zu diesem Zeitpunkt bis zu 33% Ereignisse) eine Abnahme der MACE-Rate zu verzeichnen und betraf nach einem Jahr nur noch maximal 45% der Patienten. Im Rahmen der Abschlussuntersuchung nach 12 Monaten wurden bei den Patienten mit negativen Remodelling prozentual mindestens doppelt so viele MACE festgestellt wie bei jenen mit positivem Remodelling (s. Tab. 19).

Letzte Beobachtung war in allen drei Kollektiven mit einem signifikanten p -Wert zwischen 0,009 und 0,014 belegt.

R75 spiegelte hier das Ergebnis am deutlichsten wieder mit dem größten Unterschied zwischen beiden Gruppen; die MACE bei der IVUS-Untersuchung bildeten allerdings eine Ausnahme.

	R100 (n=119)			R95 (n=96)			R75 (n=28)		
	Remodelling		p -Wert	Remodelling		p -Wert	Remodelling		p -Wert
	negativ (n=57)	positiv (n=62)		negativ (n=47)	positiv (n=49)		negativ (n=16)	positiv (n=12)	
MACE zeitlich [%]									
bei IVUS	3,5	3,2	1^F	4,2	2	$0,631^F$	6,3	8,3	1^F
FU 1	10,7	4,9	$0,308^F$	10,6	6,1	$0,482^F$	25	16,7	$0,673^F$
FU 6	36,8	30,6	$0,475$	34	32,7	$0,885$	43,7	16,7	$0,223^F$
FU 12	45,5	22,6	$0,009$	48,9	24,5	$0,014$	57,1	8,3	$0,014^F$

Tab. 19: MACE: zeitlicher Verlauf im ersten Jahr

In Bezug auf die Anzahl an MACE pro Patient führte ebenso das negative Remodelling: bis zu 26 Patienten (vs. maximal 18 beim positiven Remodelling) boten einen MACE; maximal 9 bzw. 8 Patienten (negatives bzw. positives Remodelling) hatten 2 MACE und maximal 5 bzw. ein Patient zeigten 3 MACE.

In den drei Kollektiven zeichneten sich die Unterschiede ähnlich ab, wobei in R75 keine Patienten mehr mit positivem Remodelling und 2 MACE erschienen.

Die Anzahl an MACE pro Patient war in der Chi-Quadrat Testung in R100 und R95 mit $p \leq 0,048$ statisch signifikant (s. Tab. 20) und unterstrich somit die höhere Anzahl an MACE beim negativen Remodelling.

	R100 (n=119)			R95 (n=96)			R75 (n=28)		
	Remodelling		<i>p-Wert</i>	Remodelling		<i>p-Wert</i>	Remodelling		<i>p-Wert</i>
	negativ (n=57)	positiv (n=62)		negativ (n=47)	positiv (n=49)		negativ (n=16)	positiv (n=12)	
Anzahl von MACE [%]			0,039 ^F			0,048 ^F			0,27 ^F
keine MACE	33,3	58,1		31,9	55,1		31,3	66,7	
1 MACE	45,6	29		46,8	26,5		31,3	25	
2 MACE	15,7	12,9		12,8	16,3		18,8	0	
3 MACE	8,8	1,6		8,5	2		18,8	8,3	

Tab. 20: Anzahl von MACE im ersten Jahr nach initialem IVUS

3.9.3 MACE-freie Verläufe

Die kumulative Darstellung der komplikationsfreien Verläufe stellte noch einmal das bereits Erwähnte aus einer anderen Perspektive dar: der Anteil an Patienten mit MACE-freiem Verlauf im ersten Jahr nach Intervention war beim positiven Remodelling mit über 55% deutlich höher als beim negativen Remodelling mit maximal 32%. Der Unterschied erreichte 24% in R100 und R95 bzw. 38% in R75 (s. Tab. 21).

Diese Ergebnisse zeigten eine Signifikanz in R100 ($p=0,031$), in R95 lagen sie nahe der Signifikanzgrenze ($p=0,054$), in R75 jedoch nicht mehr.

Wie insbesondere in Abb. 15 ersichtlich, war der Verlauf in allen drei Kollektiven gleich, am ausgeprägtesten allerdings in R75.

In Bezug auf Angina pectoris-freie Verläufe führte ebenso deutlich das positive Remodelling: in R100 und R95 waren 14 bis 15% weniger Patienten mit positivem Remodelling von einer Angina pectoris betroffen, in R75 erreichte die Differenz 39%. Diese Tendenz stellte sich in allen Kollektiven gleichermaßen dar, R75 war allerdings am markantesten.

Eine Signifikanz wurde jedoch nur in R100 und R95 mit $p \leq 0,038$ erreicht (s. Tab. 21).

Bei den PTCA-freien Verläufen unterschieden sich beide Gruppen in R100 und R95 nur minimal voneinander. R75 hingegen zeigte deutlich, dass Patienten mit positivem Remodelling vorwiegend PTCA-frei blieben; mit einem p von 0,066 erreichte diese Beobachtung in R75 nahezu die Signifikanzgrenze. Dieser Trend veränderte sich jedoch in den größeren Kollektiven, so dass R 75 nicht aussagekräftig war.

	R100 (n=119)			R95 (n=96)			R75 (n=28)		
	Remodelling		<i>p-Wert</i>	Remodelling		<i>p-Wert</i>	Remodelling		<i>p-Wert</i>
	negativ (n=57)	positiv (n=62)		negativ (n=47)	positiv (n=49)		negativ (n=16)	positiv (n=12)	
Pat. ohne MACE [%]			0,031			0,054			0,092
nach IVUS	96	97		96	98		94	92	
nach 1 Mo.	86	94		85	94		69	83	
nach 6 Mo.	56	66		57	65		36	75	
nach 12 Mo.	32	56		31	55		29	67	
Pat. ohne Angina pectoris [%]			0,011			0,038			0,16
nach IVUS	100	100		100	100		100	100	
nach 1 Mo.	89	95		89	94		75	83	
nach 6 Mo.	57	74		59	73		41	75	
nach 12 Mo.	41	66		41	65		41	75	
Pat. ohne PTCA [%]			0,927			0,788			0,066
nach IVUS	100	100		100	100		100	100	
nach 1 Mo.	100	100		100	100		100	100	
nach 6 Mo.	91	87		91	86		75	100	
nach 12 Mo.	79	81		79	78		63	92	

Tab. 21: kumulativer prozentualer Anteil an Patienten ohne MACE

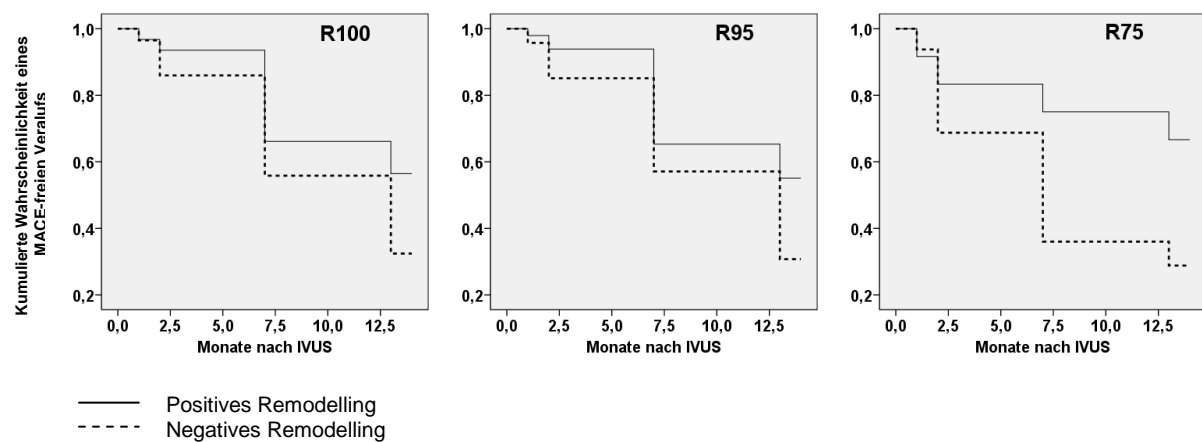


Abb. 15: MACE-freie Verläufe zeitlich dargestellt

4 Diskussion

4.1 Ergebnisse

4.1.1 Gefäßmorphologie

Das Gefäßremodelling spielt eine entscheidende Rolle sowohl in der Entwicklung der Atherosklerose als auch für die Prognose der KHK. Ein nach außen gerichtetes Wachstum des Gefäßes mit ausgeprägter Plaquelast stellt sich angiographisch häufig als fehlende oder leichtgradige Stenosierung dar; ein nach innen und lumeneinengendes Plaquewachstum hingegen imponiert angiographisch meist als ausgeprägte Stenose. Die reale Plaquelast korreliert jedoch nicht mit dem Stenosierungsgrad, sondern mit dem RI. So weist das positive Remodelling relativ zur Gefäßfläche einen höheren Anteil an Plaque auf als das negative. Viele Studien, wie auch die vorliegende Arbeit, bestätigen diesen Zusammenhang und beschreiben eine positive, gleichsinnige Korrelation zwischen RI und Plaquebelastung^{51,52}. Untersuchungen retro- und prospektiver Art zeigen, dass diese Differenzierung klinisch von entscheidender Bedeutung ist: nicht hämodynamisch wirksame Stenosen mit maximal 70% Plaquebelastung sind häufiger Ursache einer Plaqueruptur mit nachfolgender Thrombose als schwer ausgeprägte Stenosen⁵³. Diese sogenannten vulnerablen Plaques treten vorwiegend bei positivem Remodelling auf, welches insgesamt die häufigere Gefäßantwort im Rahmen der Atherosklerose darstellt⁵⁴.

Mittels IVUS lässt sich sowohl der Remodellingprozess als auch die Plaqueausdehnung gut darstellen, so dass man vulnerable Plaques besser und frühzeitiger erkennen kann.

Neben der Erfassung quantitativer und qualitativer Daten zur Plaque wäre es aus präventiver und prognostischer Sicht wichtig determinieren zu können, welche Faktoren die Richtung und das Ausmaß des Remodellings beeinflussen.

4.1.2 Klinische Charakteristika

4.1.2.1 Geschlecht und Alter

Der Anteil an Männern im untersuchten Studienkollektiv betrug bis zum fünffachen Wert desjenigen an Frauen. Geschlecht und Remodelling wiesen jedoch keinen signifikanten Zusammenhang auf. Dieses Ergebnis kann allerdings aus statistischer Sicht in Frage gestellt werden wegen des erheblichen Ungleichgewichts in der Verteilung der Geschlechter, welches zu einer Unterrepräsentation des Frauenanteils führt. Die erhöhte Inzidenz der KHK

beim männlichen Geschlecht nimmt bei manchen Autoren sogar einen ähnlichen Stellenwert ein wie die allgemein anerkannten Risikofaktoren⁵⁵. Nicholls et al. beschreiben eine starke Assoziation des männlichen Geschlechts mit dem prozentualen Atheromvolumen⁵⁶ während Frauen angiographisch Befunde niedrigeren Risikos zeigen^{57,58}. Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und einem bestimmten Remodellingtyp wurde jedoch nicht beschrieben⁵⁹.

Der Einfluss des Alters auf das Remodelling ist ungewiss: in der bestehenden Arbeit wurde kein Zusammenhang beobachtet; es betrug beim negativen Remodelling $58,25 \pm 9,43$, beim positiven $59,4 \pm 8,69$ Jahre. Einige Studien beschreiben jedoch eine Häufung von negativem Remodelling mit zunehmendem Alter^{60,61,62}; dies beruhe vermutlich auf der Abnahme der Gefäßelastizität mit zunehmender Kalzifikation im Alterungsprozess der Gefäße⁶³. Hassani et al. beobachteten auch eine deutliche Häufung von negativem Remodelling im hohen Alter in ihrer Studie, an der ein besonders hoher Anteil an über Achtzigjährigen teilnahm⁶⁴. Eine Assoziation von jüngerem Alter und positivem Remodelling wird ebenso an anderer Stelle beschrieben⁶⁵. Im Gegensatz hierzu zeigt die japanische Studie von Ehara et al., dass negatives Remodelling häufiger bei jungen Patienten auftritt⁶⁶. Mögliche Erklärungen für diese Unterschiede sind voneinander differierende Definitionen des Remodellingindexes, eine bis zu 10-fach größere Population in der ersten Studie und eine andere Verteilung von klinischen (Risiko-)Faktoren aufgrund anderer Lebens- und Ernährungsweisen in Asien⁶⁶.

4.1.2.2 *Angina pectoris*

Der hohe Anteil (mindestens 89,5%) an Patienten mit Angina pectoris ist im Studiendesign begründet, da dies ein Aufnahmekriterium war. Patienten mit positivem Remodelling wiesen dieses Symptom stets etwas häufiger auf als jene mit negativem Remodelling.

Unabhängig von der Remodellinggruppe war die stabile Angina pectoris (stabile klinische Symptomatik oder Z.n. Myokardinfarkt) häufiger der Aufnahmegrund als das ACS (instabile Angina pectoris und akuter Myokardinfarkt). Allerdings könnte das ACS möglicherweise öfter zum Ausschluss an der Studienteilnahme geführt haben aufgrund seiner meist höher einzustufenden Akuität sowie der Ein- bzw. Ausschlusskriterien für die zugrunde liegende IVUS-Studie. Die Durchführung eines IVUS bei Patienten mit ACS gestaltet sich zudem meist schwieriger. Das Ergebnis könnte folglich zugunsten der stabilen Angina pectoris verzerrt sein.

Ein Zusammenhang von Remodelling und klinischem Beschwerdebild wird vielfach beschrieben: positives Remodelling tritt meist in Verbindung mit einer instabilen Symptomatik oder einem akuten Myokardinfarkt auf, negatives Remodelling hingegen vermehrt mit einer stabilen Angina pectoris^{20,67,68,69,70}. Im Kollektiv dieser Arbeit war diese Tendenz quantitativ deutlich erkennbar, eine statistische Signifikanz fehlte jedoch.

Dieses Phänomen wird durch die Plaques erklärt, welche beim positiven Remodelling vulnerabler und rupturgefährdeter sind mit nachfolgender Häufung eines ACS^{54,71,72,73,74}. Pathophysiologisch ist die Plaquezusammensetzung von entscheidender Bedeutung: als Fibroatherom oder „thin cap fibroatheroma“ (TCFA) weist sie einen großen Lipidanteil mit einer Vielzahl an Entzündungszellen und einer dünnen fibrösen Kappe auf^{38,54,75}. Entzündliche Prozesse führen zur Schwächung der Dicke der fibrösen Kappe mit konsekutiver Plaqueruptur und Thrombose mit akutem Gefäßverschluss^{38,44,53,75,76,77,78}. Zudem zeigen Computermodelle mittels des Laplace Gesetzes, dass weite Lumina, wie sie hauptsächlich beim positiven Remodelling auftreten, vermehrt Spannung auf die fibröse Kappe ausüben und somit die Rupturwahrscheinlichkeit erhöhen⁷⁹.

Folglich scheint das positive Remodelling eine teils paradoxe Wirkung zu zeigen: zum einen protektiv im Sinne einer verzögerten Lumenstenosierung, zum anderen instabil durch gehäuftes Auftreten von vulnerablen Plaques.

Das negative Remodelling hingegen wird häufiger im Rahmen einer stabilen Symptomatik beobachtet^{80,81}. Die Plaques sind weniger vulnerabel; eine Intimaverdickung bzw. fibröse Plaques treten gehäuft auf⁸². Das negative Remodelling wird von manchen Autoren als Scheitern des Kompensationsmechanismus bei Stenosebildung betrachtet oder als spätes Stadium der Plaqueentwicklung^{20,67,83}.

CCS Klassifikation:

Anlehnend an den soeben beschriebenen Zusammenhang von positivem Remodelling mit der instabilen Angina pectoris beobachtete man in dieser Arbeit, dass eine Ruheangina (CCS 4) lediglich bei Patienten mit positivem Remodelling auftrat, allerdings nur bei maximal 2 Patienten. Die Häufung von CCS 2 beim positiven bzw. von CCS 3 beim negativen Remodelling erlangte keine Signifikanz.

Klassifikation nach Braunwald:

Zunächst ist anzumerken, dass trotz der für die Studie geltenden Ausschlusskriterien drei Patienten mit einer Angina pectoris der Klasse III nach Braunwald in der Originalstudie miteingeschlossen wurden. Der Grund hierfür ist nachträglich nicht eruierbar. Diese Patienten wurden auch in der vorliegenden Statistik berücksichtigt.

In dieser Klassifikation wurde eine signifikante Häufung von Fällen der Klasse II beim positiven Remodelling in R100 festgestellt: 24 Patienten (entsprechend 38,7%) versus 10 mit negativem Remodelling (entsprechend 17,5%) wurden mit subakuter Angina aufgenommen. Zudem gehörten fast alle Patienten mit positivem Remodelling der Braunwald Klasse II an. Dies unterstreicht die Neigung des positiven Remodellings zu einem ausgeprägteren Schweregrad und einer höheren Akuität der Erkrankung.

Dieses Ergebnis wurde hier zum ersten Mal beschrieben und bedarf der Überprüfung in anderen Studien, da es durch die Ausschlusskriterien sowie die grenzwertig großen Patientenkollektive deutlich beeinflusst ist.

Klassifikation nach Klinik:

Bei Patienten mit positivem Remodelling bestand eine diskrete Tendenz zum vermehrten Auftreten der primär kardial bedingten Angina pectoris sowie der Postinfarktangina; letztere trat zudem in R100 im Verhältnis von 4 zu 1 auf. Dies untermauert die in der Literatur häufig beschriebene Beobachtung, dass Restenosen vermehrt bei positivem Remodelling auftreten^{48,84}. Passend hierzu ist das Ergebnis dieser Arbeit, dass Patienten mit positivem Remodelling häufiger eine positive kardiale Anamnese bezüglich eines Myokardinfarkts aufweisen (s. Abschnitte 3.5.3 und 4.1.2.3). Die in dieser Arbeit beobachtete Häufung ist jedoch aufgrund der kleinen Anzahl an Patienten nur eingeschränkt aussagekräftig.

4.1.2.3 Risikofaktoren

Epidemiologische Daten weisen auf einen eindeutigen Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und klinischen Ereignissen bei KHK Patienten hin. Libby et al.³⁸ beschreiben, dass im Durchschnitt eine Senkung des Blutdruckes von 1 mmHg das Langzeitrisiko eines Herzinfarkts um 2 bis 3% mindert, eine 10%ige Reduktion des LDL-Cholesterins die kardiovaskuläre Todesrate um 10% und kardiovaskuläre Ereignisse um 25%; das Beenden des Rauchens bewirkt in kurzer Zeit eine deutliche Risikoabnahme von kardiovaskulären Erkrankungen; das metabolische Syndrom und der Diabetes mellitus erhöhen das Mortalitätsrisiko kardiovaskulärer Ursache um das 2- bis 4-fache und verringern die Lebenserwartung um 5 bis 10 Jahre. Da Risikofaktoren alleine jedoch zu unspezifisch für die Risikoeinschätzung kardiovaskulärer Ereignisse sind, wurde ein möglicher Zusammenhang mit dem Remodelling untersucht.

Es stellte sich heraus, ohne statistische Signifikanz zu erlangen, dass Patienten mit positivem Remodelling häufiger zwei und mehr Risikofaktoren hatten als jene mit negativem Remodelling. Britten et al. berichten über ein „abnehmendes kompensatorisches

Remodelling“ mit ansteigender Anzahl an Risikofaktoren⁸⁵. Dies deckt sich mit der vorliegenden Studie, in der bei positivem Remodelling in R100 eine graduelle Abnahme der Häufung von 43,5% bei 2 bis 8,1% bei 4 Risikofaktoren auftrat. Beim negativen Remodelling war jedoch auch eine prozentuale Abnahme zwischen 3 und 4 Risikofaktoren zu verzeichnen.

Nikotinabusus

Als häufigster Risikofaktor in beiden Gruppen trat das Rauchen auf, welches zum Zeitpunkt der Untersuchung sowohl die aktiven als auch die ehemaligen Raucher einschloss. Da jedoch das erhöhte Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung mit zunehmenden Jahren nach Aufhören des Rauchens abnimmt, wurden die Raucher in aktive und Ex-Raucher unterteilt. Quantitativ betrachtet, wies das negative Remodelling häufiger aktive Raucher auf als das positive. Statistische Signifikanz erreichte es in der vorliegenden Studie jedoch nicht. Diese Relation wird auch von verschiedenen anderen klinischen Studien beschrieben^{39,86,87}. Da Nikotin die Katecholamin- und Prostaglandinproduktion beeinflusst, entsteht eine Vasokonstriktion sowie eine Abnahme der Elastizität der Arterien^{88,89,90} mit nachfolgendem konstriktivem Remodelling.

Hypercholesterinämie

Der zweithäufigste Risikofaktor war die Hypercholesterinämie, welche beim ACS eine entscheidende Rolle spielt⁹¹. In dieser Studie war die Hypercholesterinämie etwas häufiger bei Patienten mit positivem Remodelling vorzufinden; der Unterschied blieb jedoch unzureichend für eine signifikante Korrelation. In der Literatur findet man diesbezüglich verschiedene Beobachtungen.

Viele Studien berichten, dass eine Hypercholesterinämie meist in Kombination mit positivem Remodelling auftritt^{39,92}. Pathophysiologischer Hintergrund ist eine durch die Hyperlipidämie hervorgerufene entzündliche Reaktion, welche von der Plaque auf die Media und Adventitia übergreift. Über eine Schwächung des Gewebes führt dies zu einer passiven, auswärtsgerichteten Erweiterung des Gefäßes^{93,94}.

Hamasaki et al. zeigten, dass Patienten mit unzureichend kontrollierter Hypercholesterinämie eine ähnliche Plaquelast aufweisen wie jene mit normalem Cholesterinspiegel, allerdings sei die Lumenfläche kleiner⁹⁵.

Andere Studien hingegen beschreiben ein „vermindertes Remodelling“ bei Patienten mit Hypercholesterinämie im Vergleich zu denen mit normalen Cholesterinwerten⁸⁵ bzw. eine Assoziation von negativem Remodelling und erhöhten Cholesterinspiegeln⁴⁸. Manche Autoren fanden keinen Zusammenhang zwischen Remodelling und Cholesterin-Blutspiegel⁶¹.

Wenn auch die Ergebnisse teils kontrovers sind, so scheint eine Relation von positivem Remodelling und Hypercholesterinämie zu überwiegen. Die medikamentöse Wirkung von Lipidsenkern auf das Remodelling ist gut erforscht und wird im Abschnitt 4.1.2.4 beschrieben.

KHK-Anamnese

Statistische Relevanz bei den Risikofaktoren erlangte in dieser Studie die beim Patienten bereits bestehende KHK-Anamnese mit Zustand nach Myokardinfarkt. Im Gesamtkollektiv R100 hatten 48,4% derer mit positivem, hingegen nur 28,1% derer mit negativem Remodelling eine vorbestehende KHK ($p=0,023$) mit Zustand nach Myokardinfarkt (37,1 vs. 21,1%, $p=0,055$). Eine Myokardinfarkt-belastete Vorgeschichte wird vielfach als Prädiktor für eine schwere Ausprägung der KHK beschrieben⁵⁶, eine Relation zum Remodelling jedoch nicht.

Diabetes mellitus

Die Mehrzahl der Studien beschreiben ein vermehrtes Auftreten von negativem Remodelling bei Diabetikern^{63,96,97}. Eine Häufung von insulinpflichtigem Diabetes mellitus bei negativem Remodelling im Gegensatz zum nicht-insulinpflichtigen Diabetes mellitus wird ebenso beobachtet³⁹.

Wenige andere Studien berichten über ein ausgeprägteres Remodelling⁹⁸ bzw. ein höheres Atheromvolumen mit schnellerem Plaquewachstum bei fortgeschrittenerer Atherosklerose⁹⁹ bei Diabetikern, jedoch ohne ausdrückliche Remodellingtypisierung.

Das hier untersuchte Kollektiv zeigte keine signifikante Assoziation zwischen Remodelling und Diabetes mellitus, welcher ohne Subtypisierung erfasst wurde. Der Anteil an Diabetikern war jedoch mit $15 \pm 1\%$ klein und aus statistischer Sicht nicht ausreichend aussagekräftig.

Arterieller Hypertonus

Beim arteriellen Hypertonus werden die Blutgefäße sowohl strukturell als auch funktionell verändert, was einerseits zur Erhöhung des Blutdrucks führt, andererseits jedoch auch eine Komplikation desselben darstellt. Das Endothel wirkt vermutlich als Sensor für hämodynamische und humorale Faktoren. Verschiedene Mechanismen, insbesondere das Angiotensin II, bewirken über eine Entzündungsreaktion eine endotheliale Dysfunktion und ein strukturelles Remodelling der Gefäße¹⁰⁰.

Die Hypertonie wirkt unterschiedlich auf die Gefäße, abhängig von deren Lokalisation und Art (periphere Widerstandsgefäße oder normale Arterien). In einigen Studien bewirkt chronisch erhöhter Blutdruck ein positives Remodelling^{60,101}. Allgemein nehmen der

Gefäßdurchmesser sowie die Intima-Media-Dicke in den elastischen und muskulären Arterien zu¹⁰². Diese Tendenz wird ebenso im Vergleich zwischen hypertensiven und normotensiven Patienten beobachtet⁸⁵. Andere Studien hingegen zeigen eine signifikante Relation von negativem Remodelling und arterieller Hypertonie¹⁰³.

Die voneinander differierenden Ergebnisse könnten auf unterschiedliche Lokalisationen der untersuchten Gefäße zurückzuführen sein; zudem hängt die Wirkung auf die Gefäße auch von der Ausprägung, der Dauer und dem zeitlichen Verlauf der Hypertonie ab¹⁰⁴.

Diese Arbeit zeigte keinen Zusammenhang zwischen erhöhtem Blutdruck und Remodelling.

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hat gezeigt, dass eine positive KHK-Anamnese, insbesondere der Zustand nach Myokardinfarkt, einen Zusammenhang mit positivem Remodelling aufweist. Weitere signifikante Zusammenhänge zwischen den kardiovaskulären Risikofaktoren und dem Remodelling bestanden nicht; mögliche Tendenzen könnten sich unter Umständen in einem größeren Kollektiv bestätigen. Kahlon et al. untersuchten in einer groß angelegten Studie die Relation zwischen Atherosklerose und Risikofaktoren; sie stellten fest, dass die Plaquelast eine Korrelation mit einigen Risikofaktoren aufweist, das Remodelling und die prozentuale Lumenstenosierung hingegen nicht⁵².

Eine Erklärung hierfür wäre, dass der Remodellingindex allein ohne die Analyse der Plaquekomponenten die Pathoanatomie der Plaqueverteilung nur unzureichend wiedergeben kann und somit ein unvollständiges Bild der atherosklerotischen Verhältnisse liefert. Phillip et al.¹⁰⁵ zeigten in ihrer Studie, dass Diabetes, Hypertonie, Myokardinfarkt und niedriges HDL-Cholesterin mit vulnerablen Plaques assoziiert sind.

Weiterhin ist anzumerken, dass den Gefäßveränderungen multifaktorielle Ursachen zugrunde liegen, wodurch die eindeutige Zuordnung zu Risikofaktoren allgemein erschwert wird. Auch weisen viele Patienten mehrere Risikofaktoren auf: in dieser Arbeit waren es 68,7% bis 89,8%. Somit ist die isolierte Analyse eines einzelnen Faktors kritisch zu bewerten, da die Einflussnahme anderer Faktoren nicht ausgeschlossen werden kann.

4.1.2.4 Medikation

In der vorliegenden Studie konnte keine Relation zwischen Remodelling und der Einnahme von ASS, Ticlopidin, β -Blockern, ACE-Hemmern, Nitraten, CSE-Hemmern oder Calcium-Antagonisten festgestellt werden. Das Einnahmeprofil war bei den Patienten beider Gruppen ähnlich. Von Birgelen et al.⁶¹ beschreiben dies ebenfalls in ihrer Studie, in der zusätzlich zu den oben genannten Medikamenten noch AT-Rezeptor-Antagonisten, Diuretika, Fibrate, Insulin und orale Antidiabetika mit untersucht wurden.

Antihypertensive Therapie

Zusammenhänge von Remodelling und antihypertensiver Therapie wurden nur von wenigen Autoren beschrieben. Rodriguez-Granillo et al. berichten in ihrer Multicenterstudie über eine Assoziation von Perindopril mit negativem Remodelling¹⁰⁶.

Die Einnahme von Antihypertensiva scheint durch Plaquestabilisierung und -wachstumsverlangsamung eine gefäßprotektive Wirkung zu haben. Eine „Korrektur“ der unter arterieller Hypertonie auftretenden Gefäßveränderungen wird unter ACE-Hemmern, AT2-Rezeptor-Antagonisten und Calcium-Blockern beobachtet^{107,108}. Diese Wirkung wird teilweise auch den β -Blockern zugeschrieben^{109,110}. Über eine Senkung von Herzfrequenz und Blutdruck können diese Medikamente die Scherwirkung auf vulnerable Plaques herabsetzen und deren Rupturwahrscheinlichkeit reduzieren. Eine Verlangsamung der Progression der Atherosklerose wird insbesondere den ACE-Hemmern zugeschrieben¹¹¹.

Lipidsenkende Therapie

Unter lipidsenkender Therapie zeigt sich in verschiedenen Studien eine Reduktion der Plaquelast, welche über einen Lipidabbau und eine Fibrosierung ein konstriktives Remodelling bewirken kann^{42,61,112}. HMG-CoA-Reduktasen⁶⁰ und Statine¹¹³, insbesondere Simvastatin, Atorvastatin und Pravastatin, weisen eine signifikante Reduktion des RI auf^{114,115,116}. Als weiterer Pathomechanismus wird eine Eindämmung des Entzündungsprozesses beschrieben¹¹⁷, welche vor allem über eine CRP-Senkung zur Verbesserung der endovaskulären Funktion und Stabilisierung vulnerabler Plaques führt^{38,95,110,118}.

Hamasaki et al.⁹⁵ schreiben den positiven Effekt der Lipidsenker nicht einer Plaquereduzierung zu, sondern einem Lumengewinn durch Vergrößerung der Gefäßfläche und einer verbesserten endothelialen Funktion. Andere Studien berichten auch nicht über eine eindeutige Wirkung auf das Remodelling, sondern lediglich auf das Plaquewachstum und die atherosklerotischen Veränderungen¹¹⁹.

Ein Zusammenhang mit negativem Remodelling, welcher in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt wurde, scheint jedoch in der Literatur zu dominieren.

Thrombozytenaggregations-hemmende Therapie

ASS spielt möglicherweise eine entscheidende Rolle im Remodellingprozess, da es unter anderem die im Blut zirkulierenden Zytokine eindämmt, welche die Plaquevulnerabilität beeinflussen. Die ASS-Einnahme wurde in dieser Arbeit jedoch statistisch nicht gewertet, da mindestens 96,5% aller Patienten dieses Medikament bereits bei Aufnahme einnahmen und somit die Voraussetzungen für eine statistische Auswertung nicht gegeben waren.

Zusammenfassung

ACE-Hemmer, AT-Rezeptoren-Blocker, β -Blocker, Statine und ASS scheinen eine protektive Wirkung auf Plaque zu haben. Eindeutige Zusammenhänge zum Remodelling fehlen jedoch, abgesehen von der Gruppe der Statine, die vorwiegend mit negativem Remodelling auftreten.

4.1.2.5 Laborergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurde kein Zusammenhang zwischen den Laborwerten Gesamtcholesterin, Leukozyten, Kreatinin und dem Remodellingtyp festgestellt.

Entzündungswerte

In der Atherosklerogenese trägt der Entzündungsprozess entscheidend zu Plaquewachstum und -instabilität bei¹²⁰. Insbesondere das high sensitivity CRP (hsCRP) spielt eine Schlüsselrolle bei akuten kardialen Ereignissen mit Plaqueruptur^{91,121,122}. Manche Autoren definieren die hsCRP-Erhöhung als einzigen klinischen Prädiktor für eine Plaqueruptur bei ACS⁹¹ und als Marker für eine schlechtere Langzeitprognose^{123,124}. In einigen Studien zeichnet sich sogar eine Assoziation von positivem Remodelling und erhöhten Entzündungszeichen, insbesondere des (hs)CRP, ab^{125,126,127}.

In der vorliegenden Arbeit konnte kein Zusammenhang zwischen Leukozyten und Remodelling festgestellt werden. Der Median lag im Normbereich mit Werten zwischen 6600 und 6900/ μ . Lediglich in R75 zeichnete sich eine diskret höhere, nicht signifikante Tendenz beim positiven Remodelling ab mit einer Differenz von 1150/ μ zum negativen Remodelling. Das CRP wurde hier nicht untersucht, da es nicht standardmäßig dokumentiert wurde.

Lipide

Beobachtungen zur Relation zwischen Remodelling und Lipiden sowie möglichen pathophysiologischen Mechanismen sind im Abschnitt 4.1.2.3 beschrieben. In dieser Arbeit zeigten die Cholesterin-Medianwerte keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Allerdings beobachtete man beim positiven Remodelling eine höhere Streuung der Werte im oberen Quartil, beim negativen Remodelling hingegen eine größere Streuung der Werte im unteren Quartil. Dies kann auf eine Häufung von Hypercholesterinämie bei positivem Remodelling hinweisen.

Die eindeutige Zuordnung eines bestimmten Remodellingtyps zum Cholesterinspiegel im Blut ist in der Literatur kontrovers. Besser erforscht sind die Langzeiteffekte auf die Gefäße sowie der positive Effekt einer lipidsenkenden Therapie auf die Plaques und die atherosklerotischen Gefäßveränderungen¹²⁸.

Nierenwerte

Aus quantitativer Sicht gab die vorliegende Arbeit einen Hinweis darauf, dass die Niereninsuffizienz möglicherweise mit weniger Plaquebelastung verbunden ist. In allen Kollektiven war der Kreatininwert beim negativen Remodelling höher als beim positiven, insbesondere in R75, wo sich p mit 0,096 der Signifikanzgrenze nähert.

In anderen Studien wird bei der chronischen Niereninsuffizienz ohne Dialysebedarf keine erhöhte Plaquebelastung beschrieben; Hämodialysepatienten hingegen weisen eine progressive Atherosklerose auf bei vermehrten Plaques mit nekrotischem Anteil und dichter Kalzifikation^{129,130}. Eine eindeutige Zuordnung zum Remodelling wird allerdings nicht beobachtet.

4.1.2.6 Betroffenes Gefäß und KHK-Ausprägung

Betroffene Koronararterie

In der vorliegenden Arbeit wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen betroffenem Gefäß und Remodelling festgestellt. Die LAD war die am häufigsten betroffene Koronararterie in beiden Gruppen. Dies entspricht der in vielen anderen Studien beobachteten Verteilung^{48,69,131}. Eine Relation zum Remodelling besteht jedoch meistens nicht¹³². Javier et al. beschreiben allerdings ein häufigeres Auftreten von negativem Remodelling in der LAD und der RCX wie auch von Läsionen in der Nähe von Seitenästen¹³³. Weitere Studien belegen die Häufung von negativem Remodelling in der RCX^{60,61,62}. Hibi et al. konnten mit der hier benutzten Definition des RI keine signifikante Assoziation zwischen Remodelling und Läsionsort feststellen; wird der RI hingegen als $EEM\ CSA_{Läsion} / EEM\ CSA_{prox\ od.\ dist}$ (proximal oder distal, abhängig vom Ort der geringsten Plaquebelastung) definiert, stellt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen LAD und positivem Remodelling heraus⁶⁵.

Betroffenes Segment

Viele Koronarien zeigen sowohl positives als auch negatives Remodelling innerhalb desselben Gefäßes⁸⁵. Es werden teilweise Zusammenhänge zwischen der Gefäßgröße bzw. der Lokalisation (proximal/distal) beschrieben. Pasterkamp et al. stellten fest, dass kleinere Gefäße eine ausgeprägtere Fähigkeit zur kompensatorischen Erweiterung haben³⁶. Einige Studien an Koronararterien zeigen in den distalen Segmenten eine signifikante Häufung von positivem Remodelling^{22,134}. Sabaté et al. bezeichnen die Lokalisation der Plaque sogar als Prädiktor für das Remodelling aufgrund der Kumulation von positivem Remodelling in den distalen Segmenten¹³⁵. Eine Erklärung für dieses Phänomen könnten die auf die Gefäßwand wirkenden hämodynamischen Kräfte sein; da bei kleinerem Gefäßdurchmesser die

Scherwirkung höher ist, führt es in den distalen Abschnitten möglicherweise vermehrt zu positivem Remodelling. Andere Studien hingegen zeigen, dass der proximale Anteil der Koronargefäße anfälliger für kompensatorisches positives Remodelling ist als die distalen Teile im selben Gefäß^{136,137}.

In der vorliegenden Arbeit war keine Korrelation zwischen Koronarsegment und Remodelling vorhanden. Allerdings ist anzumerken, dass in dieser Studie lediglich die proximalen und mittleren Gefäßabschnitte Ziel einer Intervention waren: bei der LAD waren die Segmente 6 und 7 mit je 20 bis 30% betroffen, bei der RCA die Segmente 1 und 2 mit je 8 bis 12% und bei der RCX das Segment 13 mit 10 bis 12%. Die Häufung von proximaler LAD und RCX entspricht allerdings auch dem Bild des Beginns der Atherosklerose in den Koronarien. Die distaleren Abschnitte lagen hingegen in R100 und R95 deutlich unter 5%, meist unter 2%; in R75 erschienen sie überhaupt nicht. Somit waren die kleinkalibrigen distalen Koronarien, welche nicht IVUS-durchgängig sind, insgesamt unterrepräsentiert und das Ergebnis möglicherweise zugunsten der großkalibrigen Gefäße verzerrt.

Stenostyp - de novo oder Restenose

Im vorliegenden Kollektiv handelte es sich meist um neu aufgetretene Stenosen, welche ursächlich für die Beschwerden und Ziel der Behandlung waren. In R100 fiel jedoch auf, dass die Restenosen beim positiven Remodelling mit 8,1% deutlich höher waren als beim negativen mit 1,8%. Dieses Ergebnis stimmt mit der Beobachtung überein, dass Patienten mit positivem Remodelling häufiger über eine positive KHK-Anamnese berichteten bzw. bereits häufiger einen Myokardinfarkt erlitten hatten (s. Abschnitt 4.1.2.3). Eine Signifikanz bestand jedoch nicht. Analog zum hiesigen Ergebnis konnten Prati et al. den de novo Läsionen auch kein Remodellingmuster zuordnen¹³⁸.

KHK-Ausprägung

Die Arbeit zeigte im Gesamtkollektiv beim positiven Remodelling eine Tendenz zur Mehrgefäß-KHK: 17,7% mit positivem versus 5,3% mit negativem Remodelling hatten eine 3-Gefäß-KHK. Dies deckt sich mit der Beobachtung anderer Studien¹³². Aus der Häufung von Mehrgefäß-Erkrankungen beim positiven Remodelling könnte man schlussfolgern, dass diese Gruppe von Patienten meist einen höheren Schweregrad der Erkrankung aufweist.

4.1.3 Verlaufsbeobachtung / MACE

Das Remodellingmuster der Gefäße zeigt nicht nur wichtige Zusammenhänge in der Atherosklerogenese und deren Entwicklung, sondern auch bei einem eventuellen Restenosierungsprozess nach Koronarintervention^{139,140}. Im 12-monatigen Beobachtungszeitraum der vorliegenden Arbeit stellte sich heraus, dass Patienten mit negativem Remodelling signifikant mehr MACE erlitten als jene mit positivem (66,7% versus 41,9% in R100 bzw. 68,1% versus 44,9% in R95). Bei der MACE-Art war jedoch keine eindeutige Zuordnung erkennbar, außer dass die Angina pectoris deutlich das häufigste Symptom war, welches bei den Patienten beider Gruppen auftrat. Auffallend war allerdings, dass Patienten mit negativem Remodelling trotz häufigerer klinischer Beschwerden weniger interventionell therapiert wurden: beim negativen Remodelling wurden 43% der Patienten mit Angina pectoris oder akutem Myokardinfarkt mittels PTCA oder CABG behandelt, im Gegenzug waren es fast 60% derer mit positivem Remodelling. Die Todesfälle ereigneten sich lediglich in der Gruppe mit negativen Remodelling; da es sich jedoch nur um zwei Fälle handelte und deren Ursache nicht angegeben wurde, ist hier zunächst nicht von einem repräsentativen Ansatz auszugehen.

Im zeitlichen kumulativen Verlauf zeigte sich, dass in beiden Gruppen die Anzahl der Patienten mit einem MACE-freien Verlauf im ersten halben Jahr nach Intervention deutlich schneller sank als im zweiten Halbjahr. Statistisch signifikant war, dass nach zwölf Monaten bei der Gruppe mit negativem Remodelling lediglich 32% der Patienten noch MACE-frei waren im Gegensatz zu 56% derer mit positivem Remodelling ($p=0,031$ in R100). Das positive Remodelling erreichte nach einem Jahr den Wert an komplikationsfreien Verläufen, den das negative Remodelling bereits nach einem halben Jahr verzeichnete. Analog signifikant hierzu war das Ergebnis bei den Angina pectoris-freien Verläufen in R100 und R95. Auch hier war die größte Abnahme im ersten Halbjahr zu verzeichnen, im zweiten war sie in beiden Gruppen geringer.

Die meisten publizierten Studien zeigten hingegen, dass positives Remodelling eine schlechtere Prognose nach nicht-Stent-Interventionen^{48,141,142} und Stentimplantation⁸⁴ hat. Das Ergebnis bezieht sich sowohl auf Restenosen als auch auf neu aufgetretene Stenosen¹³². Dies spricht für eine systemische, schneller progrediente KHK bei Patienten mit positivem Remodelling, welches als signifikanter, unabhängiger Prädiktor in Bezug auf Komplikationen nach Koronarinterventionen angesehen wird.

Dangas et al.⁴⁸ sowie Mintz et al.¹⁴³ beschreiben in Kollektiven mit non-Stent Interventionen, dass Patienten mit präinterventionell positivem Remodelling in den ersten Monaten nach Intervention häufiger Restenosen aufweisen und einer erneuten Revaskularisation zugeführt

werden, obwohl das Primärergebnis direkt nach Erstintervention bessere Ergebnisse zeigte. Der Grund hierfür könnte eine höhere biologische Aktivität der Läsionen mit positivem Remodelling sein^{20,44,48}. Zudem könnte die Restenosierung als Antwort auf die mechanische Gefäßtraumatisierung bei diesem Remodellingtyp höher sein, da das Gefäß bereits schon kompensatorisch aktiv war und das vaskuläre Trauma sich dadurch stärker auf das Gefäß auswirkt mit der Gegenreaktion einer (Re-)Stenose⁴⁸.

Weiterhin könnte das positive Remodelling selbst eine mögliche Erklärung für die erhöhte Inzidenz an MACE nach Stentimplantation⁸⁴ sein, da es die Eigenschaft der neointimalen Hyperplasiebildung bei herabgesetzter Möglichkeit einer weiteren kompensatorischen Erweiterung nach PTCA zu haben scheint^{132,144,145,146}. Der Remodellingindex wird somit von einigen Studien als starker Prädiktor für eine in-Stent Restenose angesehen^{84,147}.

Zudem ist auch die Ausdehnung der Erkrankung möglicherweise ursächlich für die Häufung von MACE beim positiven Remodelling: dieses tritt 5 bis 10 mal häufiger bei Patienten mit bereits bekannter KHK auf als negatives Remodelling⁵³. Es zeigt auch häufig eine diffuse Ausbreitung mit vielen potentiell vulnerablen Plaques³⁸, welche häufig rupturieren mit konsekutivem ACS¹⁴⁸.

Im Gegensatz hierzu ist das negative Remodelling bei Wexberg et al. mit einer Häufung von Komplikationen direkt nach Erstintervention assoziiert¹³². Diese initialen MACE spiegeln sich jedoch nicht in einer schlechteren Langzeitprognose wieder. Die Assoziation von positivem Remodelling und MACE wurde hier erst nach einem Jahr Beobachtungszeit in der Überlebenskurve signifikant, nach 6 Monaten war lediglich ein nicht-signifikanter Trend ersichtlich.

So decken sich die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit anderen Forschungsergebnissen nur darin, dass im Langzeitverlauf bei positivem Remodelling häufiger Interventionen erforderlich sind. Das sonst konträre Ergebnis kann viele Gründe haben: der klinische Verlauf wird multifaktoriell beeinflusst durch die ausgewählte Population, insbesondere deren Größe, die KHK-Ausprägung, den Läsionsort, methodologische Kriterien (Definition des Remodellings, Messungen, etc.) und die Datenanalyse. Zudem kann die erhöhte Rate an Komplikationen beim negativen Remodelling stentassoziiert sein – ein Vergleichskollektiv wurde in dieser Arbeit nicht untersucht. Es war auch nicht ausreichend dokumentiert, ob die MACE auf die Zielläsion zurückzuführen waren oder durch andere Läsionen verursacht wurden.

4.1.4 Remodellingkollektive

Hibi et al. haben bereits beschrieben, dass verschiedene Remodellingdefinitionen zu unterschiedlichen Untersuchungsergebnissen führen⁶⁵. Weiterhin stellt sich die Frage, ob die gesetzten Grenzwerte des Remodellingindexes ebenso Zusammenhänge beeinflussen, bzw. ob die Ausprägung des Remodellings bei extremen Werten einen stärkeren Zusammenhang mit den klinischen Parametern aufweist. Dies wurde mittels R75 in dieser Arbeit untersucht. Es stellte sich in der deskriptiven Statistik heraus, dass R75 meist die Ergebnisse von R95 und R100 bestätigte, oft auch etwas deutlicher aufzeigte. Eine Umkehr der Gewichtung zwischen den Gruppen in R75 bestand jedoch auch bei einigen analysierten Variablen, eine Beobachtung die möglicherweise nicht zuletzt auf die geringe Anzahl an Patienten in diesem Kollektiv zurückzuführen ist, welche zur Unterrepräsentation von bestimmten Ausprägungen der Variablen führt.

Bemerkenswert ist jedoch, dass bei R75 eine statistische Signifikanz erheblich seltener war. Diese wurde nur bei der Plaqueausdehnung und der Follow-up Untersuchung nach 12 Monaten in Relation zum Remodelling erreicht; in diesen beiden Fällen bestand diese Signifikanz jedoch auch in den anderen größeren Kollektiven. Bei weiteren Variablen blieb R75 unsignifikant trotz bestehender Signifikanz in den größeren Kollektiven. Dies kann darin begründet sein, dass das Kollektiv mit 12 bzw. 16 (positives bzw. negatives Remodelling) Patienten zu klein war, um bei der Chi-Quadrat Testung eine Signifikanz zu erlangen.

Basierend auf den Untersuchungen dieser Arbeit scheint die gesonderte Analyse von R75 nicht erforderlich, da dieses Kollektiv keine zusätzlichen Aussagen und weniger signifikante Ergebnisse als R95 und R100 erbrachte. Eine Studie mit größerer Patientenzahl wäre allerdings erforderlich, um diese Aussage zu überprüfen.

4.2 Limitationen

Studiendesign:

Für diese Arbeit wurde ein Studienkollektiv gewählt, das aufgrund bestimmter Auswahlkriterien einem Selektionsbias unterliegt. Es wurden lediglich Fälle mit fortgeschrittener Atherosklerose für diese Studie ausgesucht, bei welchen ein präinterventioneller IVUS mit nachfolgender Stentimplantation durchgeführt wurde. Somit ist fraglich, ob das Ergebnis auf andere Kollektive übertragen werden kann, welche differierende Kriterien und Voraussetzungen aufweisen.

Bedingt einschränkend ist die Anzahl der Patienten. R75 ist mit 28 Patienten ein besonders kleines Kollektiv mit entsprechend geminderter Aussagekraft. R95 und R100 sind von ihrer

Größe her mit vielen anderen Studien vergleichbar. Allerdings lässt die Häufigkeit der Verwendung des Fischer-Exact-Tests darauf schließen, dass die Untergruppen bei einigen untersuchten Kriterien relativ klein waren. Eine Studie mit einer größeren Anzahl an Patienten wäre somit möglicherweise aussagekräftiger.

Zudem hatten 6 der 119 Patienten als Zielläsion eine Restenose bei Zustand nach Ballondilatation und boten somit möglicherweise andere Ausgangskriterien als jene mit einer neu aufgetretenen Stenose.

Die Risikofaktoren, welche eine der Hauptvariablen darstellen, sind Kriterien, die schwer zu differenzieren und abzugrenzen sind. Auch bietet der Patient, wie sämtliche biologische Systeme, eine ausgesprochen große Vielschichtigkeit, welche eine genaue Aussage bezüglich Kausalitäten erschwert.

Untersuchungsmethodik und Analyseverfahren:

Ein Untersucherbias mit der Folge eines systematischen Fehlers kann nicht ausgeschlossen werden, da sämtliche Analyse- und Auswertungsverfahren lediglich durch einen Untersucher vorgenommen wurden.

Zudem ergaben sich möglicherweise Ungenauigkeiten bei der Definition der Läsion, da es sich um eine visuelle Beurteilung und nicht um technisch errechnete angiographische Ergebnisse handelte. Die Läsion wurde als engste Stelle definiert und ursächlich für die klinische Symptomatik angenommen; nicht auszuschließen ist jedoch, dass insbesondere bei diffuser KHK eine andere Läsion im selben Gefäß hierfür verantwortlich war: hier bereitete die Definition der führenden Läsion häufig Schwierigkeiten.

Die Methodik war zudem allgemein dadurch limitiert, dass der IVUS im distalen Gefäß aufgrund technischer Gegebenheiten nicht möglich ist und somit nicht das gesamte Gefäß untersucht werden konnte.

Die Analyse der Plaque birgt auch einige mögliche Fehlerquellen: es wurden lediglich Patienten ausgewählt, die qualitativ gut auswertbare Läsionen und Referenzen boten. Gefäßabgänge, großflächigere Kalzifikationen, zu diffuse KHK u.a. führten zum Ausschluss und verdrängten somit ein bestimmtes Patientenpool mit nachfolgendem Selektionsbias. Methodische Schwierigkeiten boten insbesondere kalkdichte Plaques, welche aufgrund der lateralen Schallauslöschung zu Messungenauigkeiten durch Extrapolieren der Gefäßfläche führen können. Zudem wurde speziell beim akuten Koronarsyndrom mit häufiger Thrombusformation an der rupturierten Plaque die Plaquefläche unter Umständen zu groß bemessen wegen einer noch nicht durchgeführten thrombolytischen Therapie. Bei engeren Läsionen kann der IVUS-Katheter eine Änderung der Gefäßgeometrie bewirken und somit die Ergebnisse der Gefäßfläche beeinflussen.

In Bezug auf das Remodelling, dessen Definition auf einem Vergleich mit dem proximalen und distalen Referenzsegment beruht, ist kritisch anzumerken, dass diese Referenzen teils nicht frei von atherosklerotischen Plaques waren und dadurch fälschlich als solche deklariert wurden. Das ausgewählte Patientenkollektiv litt unter einer fortgeschrittenen Atherosklerose mit häufig diffuser Ausbreitung der Koronarsklerosierung. Selbst ein gesunder oder minimal befallener Gefäßabschnitt kann von Remodelling betroffen sein und somit nicht optimale Voraussetzungen schaffen¹⁴⁹.

Statistik:

Diese Untersuchung basiert auf einer retrospektiven Datenauswertung mit ihren bekannten Nachteilen. Die Auswahl der Kollektive erfolgte nicht zufällig sondern entsprach bestimmten medizinischen Kriterien. Zudem waren die Stichproben relativ klein, meist jedoch von einer Größenordnung, die statistisch gesehen noch vertretbar ist. Zur Verallgemeinerung der Ergebnisse, insbesondere über die Wertigkeit eines Kollektivs mit extrem ausgeprägten RI Werten, wäre jedoch eine Studie mit einer größeren Anzahl an Patienten aussagekräftiger.

Vergleich mit anderen Studien:

Zwei wesentliche, das Remodelling betreffende Punkte können einen erheblichen Einfluss auf die Ergebnisse haben und die problematischen Aspekte der fehlenden Standardisierung hervorheben⁶⁵. Trotz der Wichtigkeit, die dem Remodelling beigemessen wird, variieren dessen Definitionen erheblich wegen unterschiedlicher Wahl der Referenzsegmente und andersartigem Umgang mit Gefäßveränderungen.

In der Literatur findet man verschiedene Definitionen des Remodellingindex, meist $RI = EEM_{Läsion} : EEM_{Prox}$ oder $RI = EEM_{Läsion} : [(EEM_{Prox} + EEM_{Dist}) : 2]$.

Es ist unterschiedlich, wie hoch der Übereinstimmungsgrad dieser verschiedenen RI-Definitionen untereinander ist und in welchem Ausmaß sie die Ergebnisse beeinflussen. Der absolute RI-Wert kann jedoch teilweise große Unterschiede aufweisen und zu unterschiedlichen Signifikanzen führen⁶⁵.

Zudem orientieren sich positives und negatives Remodelling studienabhängig an unterschiedlichen Grenzwerten des RI: am häufigsten wird die Grenze bei $\geq 1,05$ bzw. $\leq 0,95$ gesetzt (entsprechend dem R95 Kollektiv); manche Autoren bezeichnen die Gruppe dazwischen noch als intermediäres Remodelling. Andere Grenzwerte zur Definierung der Remodellinggruppen sind jedoch auch häufig, wie z.B. RI größer bzw. kleiner 1. Dies schränkt die Vergleichbarkeit der Studien untereinander ein, da, wie in dieser Arbeit beobachtet, die Signifikanz meist nicht in allen Kollektiven gleichzeitig erreicht wird trotz ähnlicher Tendenzen.

Abschließend besteht im Vergleich mit anderen Studien immer das Problem verschiedener Ein- und Ausschlusskriterien, klinischer Daten, methodischer Aspekte, Ausprägungsgrade der Erkrankung (hier KHK-/Plaqueausdehnung, Läsionslokalisation, etc.), untersuchungsabhängiger Auswertungen und Interpretation. In dieser Studie kommt speziell noch hinzu, dass viele unberücksichtigte Faktoren und Unbekannte nicht in die Auswertung mit eingeflossen sind, wie z.B. der multifaktorielle Einfluss auf das Remodelling, das Alter der Plaque, die Plaquemorphologie, die lokale Hämodynamik sowie die Ausprägung von Risikofaktoren und deren Alter.

5 Zusammenfassung

5.1 Untersuchungsziel

Nach Einführung der Angiographie und der Revaskularisationen stand der stenosierende Prozess jahrelang als Ursache für die KHK und das ACS fest. In den 90ern wurde jedoch in post-mortem Studien und mittels IVUS festgestellt, dass viele atherosklerotische Läsionen zunächst häufig keine kritischen Stenosen zeigten, obwohl bereits ein erhebliches Ausmaß an auswärtsgerichteter Plaque vorhanden war³⁸. Lange wurde diese Gefäßantwort als kompensatorischer Mechanismus auf das Plaquewachstum angesehen, um den Blutfluss aufrecht zu erhalten¹⁷. Paradoxerweise zeigten in den letzten Jahren viele IVUS-Studien, dass das positive Remodelling die dominierende Remodellingform bei Patienten mit ACS ist und die assoziierten Plaques sehr vulnerabel sind^{20,67,148,150,151,152,153}. Es wird geschätzt, dass bis zu 70% der akuten Myokardinfarkte und der „plötzlichen Herztode“ aufgrund der Ruptur einer unter 50%ig stenosierenden Plaque mit nachfolgender thrombotischer Gefäßokklusion entstehen^{154,155}. Somit rückte das Remodelling in den Fokus der Kardiologen, da das rechtzeitige Entdecken der weniger stenosierenden, jedoch äußerst vulnerablen Plaques eine Schlüsselrolle in der Früherkennung der KHK sowie der Prävention des ACS spielt. Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, ob klinische Faktoren das Remodelling bestimmen und ob das Remodelling den KHK-Verlauf im Sinne einer erhöhten Komplikationsrate von kardialen Ereignissen oder erforderlichen Interventionen beeinflusst. Zudem wird noch der Frage nachgegangen, inwiefern extreme Remodellingausprägungen Signifikanzen und Tendenzen besser darstellen als die gängigen Remodelling-Definitionen.

5.2 Methode

Das Kollektiv bestand aus 119 Patienten mit fortgeschrittener Atherosklerose, welche vor Stentimplantation mittels IVUS untersucht wurden. Die IVUS-Bilder wurden planimetriert und anschließend der RI berechnet. Mittels des RI wurden drei Kollektive gebildet: R100 (n=119) unterteilt die Patienten in positives und negatives Remodelling bei $RI=1$, R95 (n=96) bei $RI \geq 1,05$ bzw. $RI \leq 0,95$ und R75 (n=28) bei $RI \geq 1,25$ bzw. $RI \leq 0,75$.

In der statistischen Auswertung erfolgte eine Gegenüberstellung des Remodellings mit verschiedenen klinischen Daten (Alter, Geschlecht, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Medikation, klinisches Beschwerdebild, Laborwerte), Läsionscharakteristika sowie klinischen Verlaufsparemtern. Zudem wurden sämtliche Daten auch in den verschiedenen Kollektiven miteinander verglichen.

5.3 Ergebnisse

Plaquelast und RI stehen in enger Korrelation zueinander: positives Remodelling weist mehr Plaquelast auf als negatives. Zudem ist es signifikant mit der subakuten Angina pectoris Braunwald Klasse 2 assoziiert im Gegensatz zur progressiven Angina pectoris Braunwald Klasse 1, welche beim negativen Remodelling dominiert. Weiterhin tritt positives Remodelling gehäuft bei vorbestehender KHK, insbesondere bei Z.n. Myokardinfarkt auf. Im Langzeitverlauf zeigt es eine deutlich geringere Komplikationsrate mit weniger pektanginösen Beschwerden, bei jedoch erhöhter prozentualer Reinterventionsrate im Vergleich zum negativen Remodelling.

Quantitativ gehäuft, statistisch jedoch nicht signifikant, geht positives Remodelling mit einer instabilen und negatives mit einer stabilen Angina pectoris einher. Zudem fiel positives Remodelling häufiger bei Hyperlipidämie auf, negatives vermehrt bei aktivem Rauchen.

Die Kollektive mit den ausgeprägtesten RI-Werten erbrachten kein zuverlässigeres Ergebniss als die anderen Kollektive. Eine Signifikanz wurde hier seltener erreicht. Die Anzahl an Patienten war allerdings für ein aussagekräftiges Ergebnis zu klein.

5.4 Schlussfolgerungen und Ausblick

Bei den Koronarien geht die Richtung des Remodellingwachstums mit dem klinischen Beschwerdebild einher. Trotz unauffälligerem angiographischem Bild weist positives Remodelling diffusere und ausgeprägtere atherosklerotische Veränderungen auf und stellt meist eine schwerwiegendere Form der KHK dar¹³²: hier tritt vermehrt eine instabile Angina pectoris auf, die Plaques sind vulnerabler und häufig für das ACS verantwortlich. In der vorliegenden Arbeit war in dieser Gruppe die instabile Angina pectoris vermehrt den höheren Klassen zugeordnet. Weiterhin wurden mehr Risikofaktoren, gehäuft Mehrgefäßerkrankungen und mehr interventionelle Behandlungen im Langzeitverlauf dokumentiert. In der Literatur wird zudem noch ein gehäuftes Auftreten von Komplikationen im Langzeitverlauf beschrieben. Diese Feststellungen deuten auf eine systemische, schneller progrediente KHK mit vermehrt akuten Ereignissen bei positivem Remodelling hin. Somit gilt es, das Remodelling frühzeitig zu erkennen, um vorbeugend tätig werden zu können.

Das Problem ist jedoch, dass die heutigen gängigen Strategien zur Beurteilung der KHK keine zuverlässigen Angaben zur Morphologie der atherosklerotischen Gefäßveränderungen und deren Schweregrad beinhalten. Bisher stehen in der Detektion vulnerabler Plaques lediglich der IVUS oder das MSCT zur Verfügung. Allerdings ist auch hier die zeitliche Einschätzung der Akuität nicht möglich und die Präventivbehandlung einer potentiell vulnerablen Plaque ebenso wenig verantwortbar wie ein breitgefächertes Screening mittels IVUS oder MSCT⁵⁴. Folglich greift man zur Berechnung des kardiovaskulären Risikos auf Risikofaktoren, Scores und verschiedene Algorithmen zurück, welche jedoch nicht sehr spezifisch sind.

Die vorliegende Arbeit zeigte lediglich, dass manche unspezifische Faktoren im signifikanten Zusammenhang mit der Richtung des Gefäßremodellings stehen (KHK-Anamnese, insbes. der Z.n. Myokardinfarkt und Braunwald Klasse II mit positivem Remodelling, vorausgegangene Interventionen mit negativem Remodelling). Der Schweregrad des Remodellings scheint allerdings nicht mit bestimmten Faktoren zusammenzuhängen.

Aufgrund dieser Beobachtungen und der einschlägigen Literatur stellt sich die Frage, welche Aussagekraft klinische Parameter in Bezug auf vulnerable Plaques haben können. Das koronare Remodelling ist ein fortlaufender, sehr komplexer Prozess, welchem multifaktorielle Einflüsse zugrunde liegen. Bei der bisher bekannten Anzahl an Variablen, die eine Rolle in der Atherosklerogenese spielen, ist es schwierig, einen zuverlässigen klinischen Parameter mit prognostischer Aussagekraft zu finden. Der multifaktorielle Einfluss erschwert zudem die eindeutige Klärung der Kausalität. Dies könnte auch eine Erklärung für die zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse in der Literatur sein.

Das komplexe Zusammenspiel verschiedener Faktoren in der Atherosklerogenese und deren spezifische Funktion werden kontrovers diskutiert. Es bedarf einer weiteren Suche nach Parametern mit zuverlässiger Aussagekraft bezüglich des KHK Risikos, da die bisher erforschten klinischen Parameter durch ihre mangelnde Spezifität die Aussage beträchtlich einschränken. Zudem ist auch ungeklärt, wie sich das Remodelling im zeitlichen Verlauf verhält und welche Faktoren hier einwirken. Weitere Forschungen zur Früherkennung eines bevorstehenden ACS sind somit erforderlich, um eine Verbesserung der Prognose dieses Krankheitsbildes zu erreichen.

6 Anhang

6.1 Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACE	angiotensin converting enzyme
ACS	akutes Koronarsyndrom
AHA	American Heart Association
akt.	aktuell(e/r)
AMI	akuter Myokardinfarkt
Anamn.	Anamnese
Ang. pect.	Angina pectoris
Anz.	Anzahl
AP	Angina pectoris
APTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
art.	arteriell(e/r)
art. Hypert.	Arterieller Hypertonus
ASS	Acetylsalicylsäure
AT	Angiotensin
bek.	bekannt(e/r)
Bem.	Bemerkung
Ca	Calcium
CABG	coronary artery bypass graft
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CRP	C-reaktives Protein
CSA	cross sectional area
CSE	Cholesterin Synthese Enzym
Diab. mell.	Diabetes mellitus
dist.	distal(e/r)
EEM	external elastic membrane
EKG	Elektrokardiogramm
FA	Familienanamnese
Fam. Anamn.	Familienanamnese
FU	follow-up
ges.	gesamt(e/r)
HDL	high density lipoprotein
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A

hsCRP	high sensitivity C-reaktives Protein
Hyperchol.	Hypercholesterinämie
ICUS	intravascular coronary ultrasound
i.v.	intravenös
IVUS	intravaskulärer Ultraschall
k.A.	keine Angaben
kard.	kardial(e/r)
KHK	Koronare Herzkrankheit
klin.	klinisch(e/r)
Kompl.	Komplikation(en)
kor.	koronar(e/r)
LA	lumen area
LAD	left anterior descending
LCA	left coronary artery
LCX	left circumflex artery
LDL	low density lipoprotein
LEE	Lamina elastica externa
LEI	Lamina elastica interna
MACE	major adverse cardiac events
max.	maximal(e/r)
MI	Myokardinfarkt
Mo.	Monat
min.	minimal(e/r)
min.	Minute
MUSIC Study	'Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries' Studie
MSCT	Mehrschicht-Spiral-Computertomografie
neg.	negativ(e/r)
n.n.b.	nicht näher bezeichnet
Pat.	Patienten
pos.	positiv(e/r)
prox.	proximal(e/r)
PTCA	perkutane transluminale koronare Angioplastie
OPTICUS Study	'Optimization with ICUS to reduce stent restenosis' Studie
QCA	quantitative Koronarangiographie
RCX	Ramus circumflexus
Remod.	Remodelling
RF	Risikofaktor(en)

RI	Remodellingindex
sec.	Sekunde
Segm.	Segment
Spasm.	Spasmus(-en)
Std. Abw.	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
TCFA	thin cap fibroatheroma
unauff.	unauffällig(e/r)
VA	vessel area
vasc.	vaskulär(e/r)
Z.n.	Zustand nach
vs.	versus

6.2 Klassifikationen der Angina pectoris

6.2.1 Klassifikation nach CCS

Gemäß der Einteilung der Canadian Cardiovascular Society (CCS) gelten folgende Kriterien bezüglich des Schweregrades der Angina pectoris:

- Klasse 1: Normale körperliche Aktivitäten verursachen keine Angina, jedoch erhebliche oder langdauernde Anstrengungen bei der Arbeit oder in der Freizeit, nicht jedoch beim Gehen oder Treppensteigen.
- Klasse 2: Leichte Beeinträchtigungen bei normalen Aktivitäten. Beim schnelleren Gehen und Treppensteigen kommt es zur Angina, ebenso beim bergan Gehen, normalem Gehen und Treppensteigen nach Mahlzeiten, in kalter Luft, im Wind, unter psychischer Belastung oder in den ersten Stunden nach dem Erwachen. Angina beim ebenerdigen Gehen von mehr als zwei Strassenblocks oder beim Treppensteigen von mehr als einer Etage in normaler Geschwindigkeit und unter normalen Bedingungen.
- Klasse 3: Deutliche Beeinträchtigung bei normaler körperlicher Aktivität. Angina beim ebenerdigen Gehen von ein bis zwei Straßenblocks oder beim Treppensteigen von einer Etage in normaler Geschwindigkeit und unter normalen Bedingungen. Keine Beschwerden in Ruhe.
- Klasse 4: Jede Art körperlicher Aktivität verursacht Beschwerden. Ruheangina kann vorkommen.

6.2.2 Klassifikation nach Braunwald

Die Klassifizierung der instabilen Angina pectoris nach Braunwald richtet sich nach folgenden Schweregraden:

- Klasse I: Neu aufgetretene schwere oder verschlimmerte Angina. Neu aufgetretene (weniger als 2 Monate) Belastungsangina, die entweder sehr schwer ist oder häufig (mehr als 3 Anfälle/Tag) auftritt, sowie eine chronische stabile Angina, die sich verschlimmert (d. h. höhere Anfallshäufigkeit, zunehmende Schwere oder Dauer, oder Anfälle, die durch eine deutlich geringere Anstrengung ausgelöst werden als zuvor), ohne dass jedoch Ruheangina in den letzten 2 Monaten aufgetreten ist.
- Klasse II: Subakute Ruheangina, d.h. eine oder mehrere Episoden von Ruheangina im letzten Monat, aber nicht in den letzten 48 Stunden.
- Klasse III: Akute Ruheangina, d.h. eine oder mehrere Episoden von Ruheangina in den letzten 48 Stunden.

6.2.3 Klassifikation nach Klinik

Die Klassifikation nach Klinik unterteilt die instabile Angina pectoris nach folgenden Kriterien:

- Klasse A: Sekundär instabile Angina, d.h. instabile Angina, die sich auf klar zu definierende Umstände zurückführen lässt, die außerhalb der Koronarzirkulation liegen und die die myokardiale Ischämie erhöhen. Solche Umstände erniedrigen entweder die myokardiale Sauerstoffversorgung oder erhöhen den myokardialen Sauerstoffverbrauch (z.B. Anämie, Fieber, Infektionen, Hypotonie, unkontrollierte Hypertonie, Tachyarrhythmie, ungewöhnlicher psychischer Stress, Thyreotoxikose und Hypoxämie infolge respiratorischer Insuffizienz).
- Klasse B: Primär instabile Angina, d.h. instabile Angina, die sich in Abwesenheit extrakardialer Ursachen entwickelt, wie sie bei Klasse A beschrieben sind.
- Klasse C: Instabile Postinfarktangina, d.h. instabile Angina, die sich innerhalb von 2 Wochen nach akutem Infarkt entwickelt.

6.3 Einteilung der Koronarsegmente

Für die Auswertung und Beurteilung des Bildmaterials wurde die Einteilung der Koronarsegmente der American Heart Association (AHA) verwendet (s. Abb. 16).

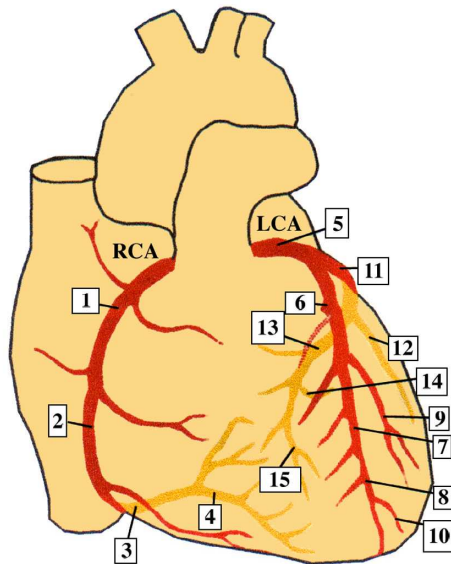


Abb. 16: Koronarsegmente gemäß AHA (aus Rodenwaldt J.¹⁵⁶)

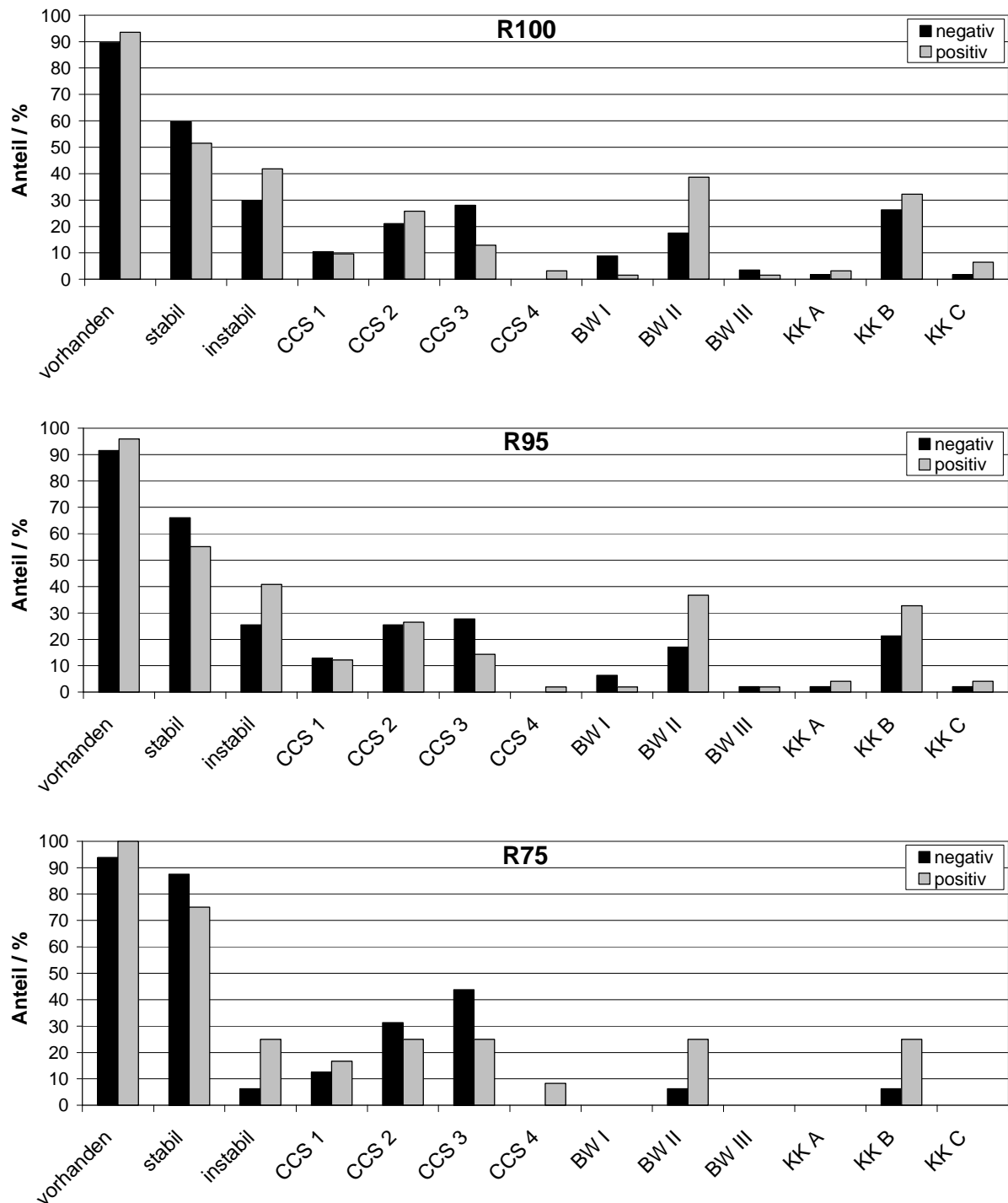
6.4 MUSIC-Kriterien

Folgende Kriterien fanden Anwendung in der MUSIC-Studie¹³:

- komplette Apposition des Stents an die Gefäßwand über seine Gesamtlänge
- minimale in-Stent Lumenfläche $\geq 90\%$ der durchschnittlichen Lumenfläche vom Referenzsegment oder $\geq 100\%$ der Lumenfläche des Referenzsegmentes mit der kleinsten Lumenfläche. In-Stent Lumenfläche des proximalen Stentbeginns $\geq 90\%$ der Lumenfläche der proximalen Referenz. Im Falle einer in-Stent Lumenfläche $> 9,0\text{mm}$: minimale in-Stent Lumenfläche $\geq 80\%$ der durchschnittlichen Referenz-Lumenfläche oder $\geq 90\%$ der Lumenfläche des Referenzsegmentes mit der kleinsten Lumenfläche
- symmetrische Stentexpansion (minimaler Lumendurchmesser / maximalen Lumendurchmesser $\geq 0,7$)

6.5 Vergleichsgrafiken und -diagramme

6.5.1 Angina pectoris



CCS = Klassifikation nach CCS, BW = Klassifikation nach Braunwald, KK = Klassifikation nach Klinik (s. Anhang 6.2.)

Abb. 17: Angina pectoris: Auftreten und Klassifikation bei positivem und negativem Remodelling

6.5.2 Risikofaktoren

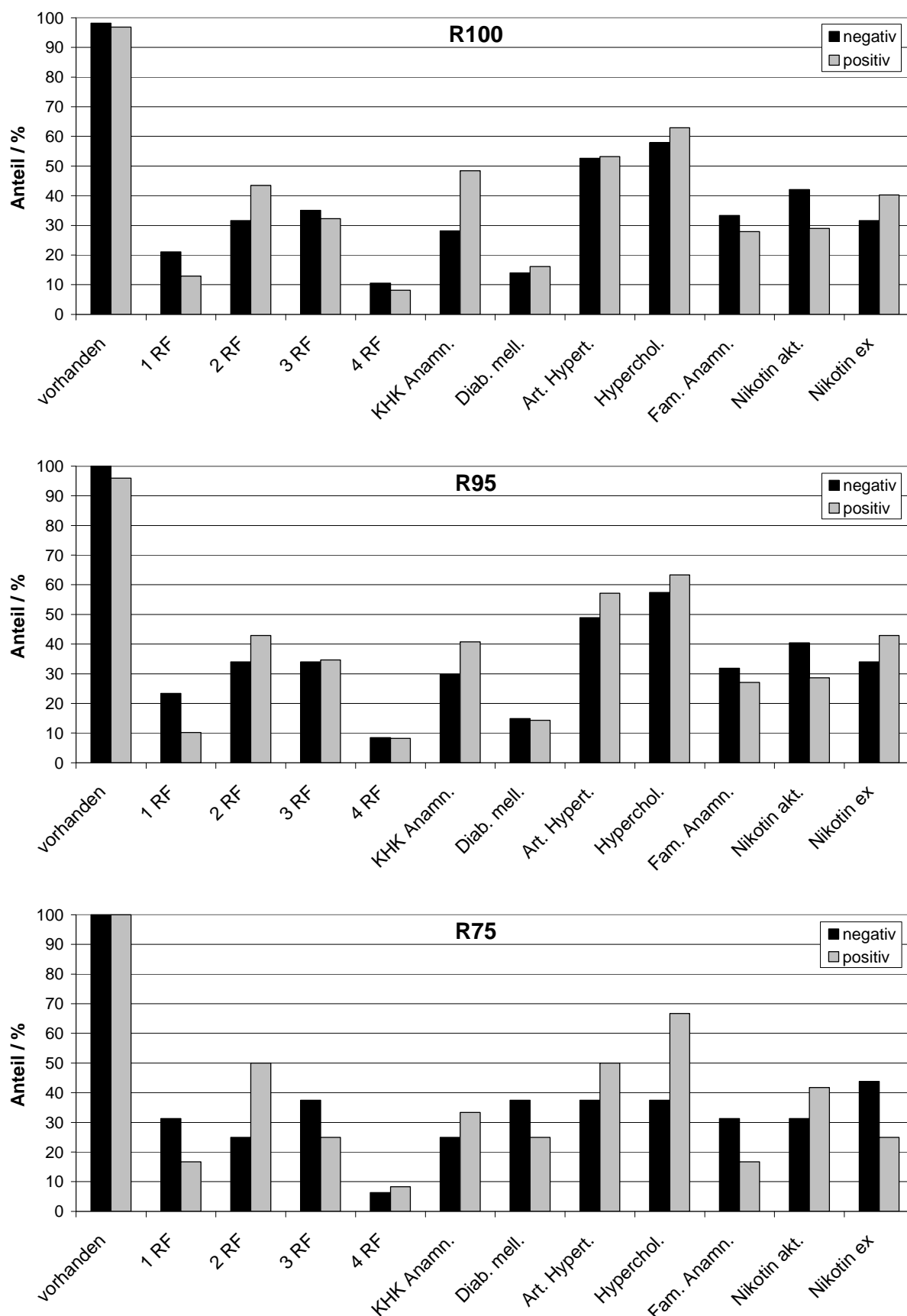


Abb. 18: Risikofaktoren: Art und Anzahl bei positivem und negativem Remodelling

6.5.3 Medikation

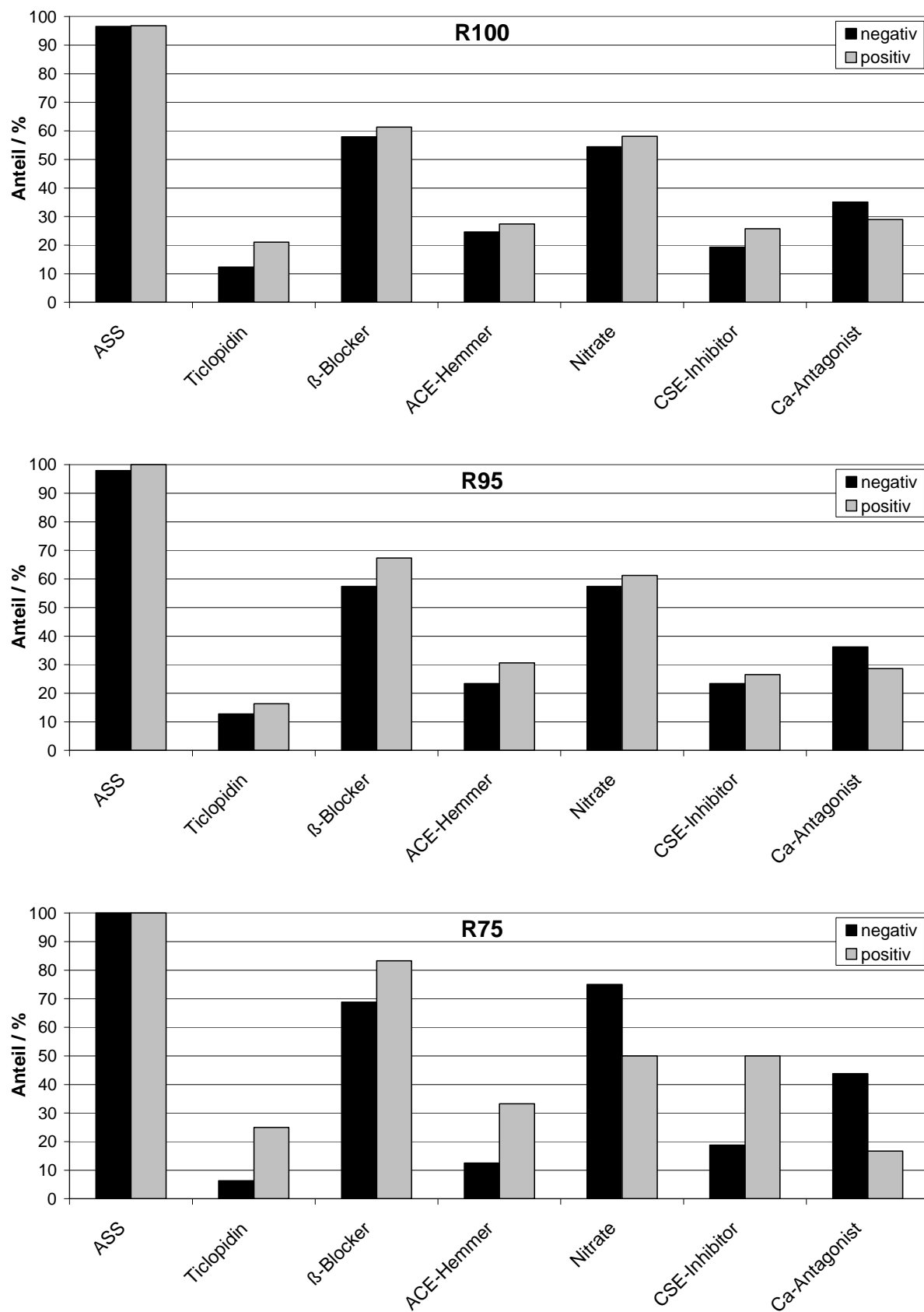


Abb. 19: Einnahme von Medikamenten bei negativem und positivem Remodelling

6.5.4 Läsion

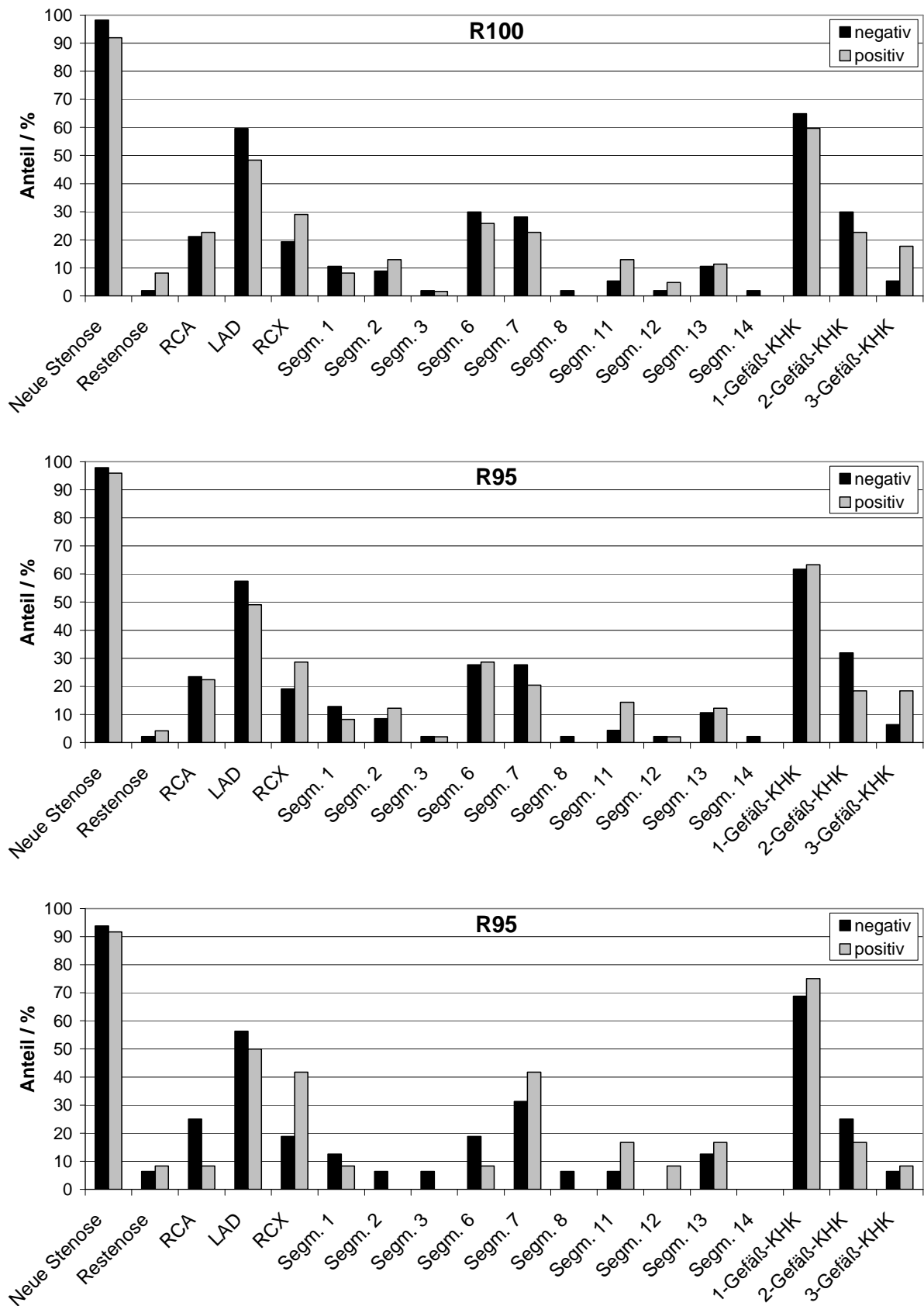


Abb. 20: Läsion: Art, Lokalisation und KHK-Ausprägung bei positivem und negativem Remodelling

6.5.5 MACE

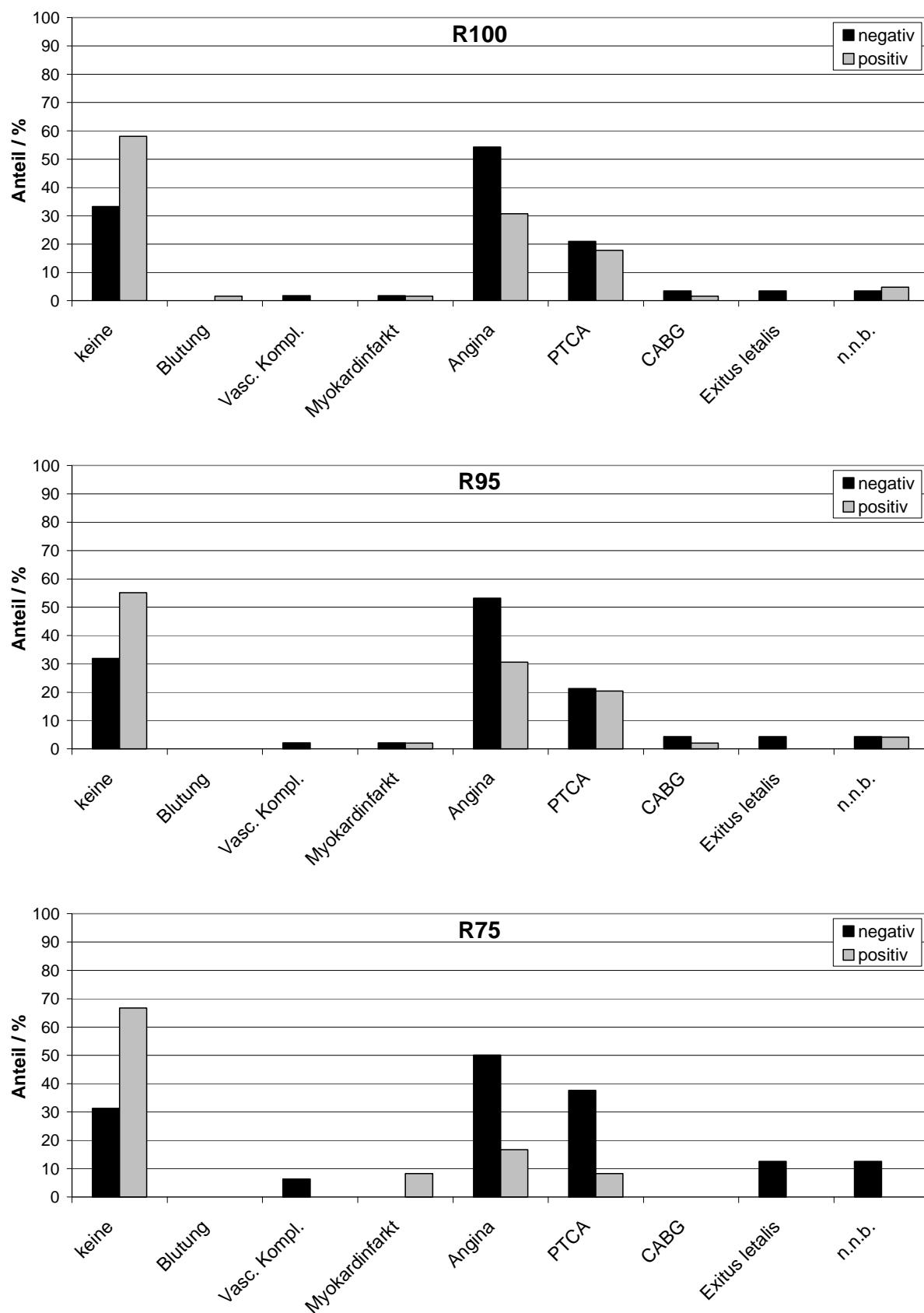


Abb. 21: MACE: Häufigkeit und Art bei negativem und positivem Remodelling

7 Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von 2004 bis 2012 an der kardiologischen Abteilung der Medizinischen Klinik des Klinikums der Universität München-Innenstadt angefertigt.

Ich möchte Herrn Prof. Dr. Klauss und seinem Nachfolger PD Dr. Sohn danken, in deren Abteilung diese Arbeit erstellt wurde, für die wohlwollende Begleitung.

Desweiteren danke ich Herrn PD Dr. Andreas König für die Betreuung im Rahmen dieser Arbeit; seine Unterstützung hat zum Gelingen dieser Arbeit maßgeblich beigetragen.

Zudem gilt mein Dank der gesamten Arbeitsgruppe der invasiven Kardiologie, insbesondere Frau Baylacher, sämtlichen Teilnehmern der OPTICUS-Studie und den Kollegen, die die für die Arbeit erforderlichen wertvollen Daten erhoben haben.

Statistische Begleitung erfuhr ich durch Fr. Marion Meyerobersleben und dem IBM am Klinikum Großhadern; hier bedanke ich mich besonders herzlich bei Fr. Dr. Hölscher für ihre zahlreichen Erklärungen, Hilfestellungen und ihre Geduld in statistischen Angelegenheiten.

Ein besonders großer Dank gilt meiner Mutter für ihre großartige, unermüdliche Hilfestellung. In ihrer unendlichen Güte und Selbstlosigkeit hat sie mir während der ärztlichen Tätigkeit und der Elternzeit fortwährend den Freiraum geschaffen, damit ich an der Dissertation arbeiten und sie fertigstellen konnte.

Ein besonderer Dank gilt auch meinem Lebenspartner Dieter Kattenbeck, insbesondere für seine unendliche Geduld, seinen Zuspruch und den unerschütterlichen Glauben an mich und das daraus resultierende Vertrauen in meine Arbeit.

Ich bedanke mich auch bei meiner restlichen Familie und meinen Freunden, insbesondere bei meiner Freundin Frau Dittrich und meiner Tante Frau Bichler, die mich wiederholt unterstützten.

Zu guter Letzt bedanke ich mich bei meinen Söhnen Keanu und Laurin, dass sie so brav und unkompliziert waren und mir dadurch ermöglicht haben, diese Arbeit fertigzustellen. Ich danke ihnen für ihr Lachen und ihr freudiges Dasein, die sämtlichen Ärger, Sorgen und Zweifel vergessen haben lassen.

8 Literaturverzeichnis

- 1 - Carleton RA, Sessions RW, Graettinger JS. Diameter of heart measured by intracavitary ultrasound. *Med Res Eng* 1969;8:28-32.
- 2 - Uren NG. An introduction to intravascular ultrasound. *Remedica*, Oxford, 1996.
- 3 - Bartorelli AL, Neville RF, Keren G, Potkin BN, Almagor Y, Bonner RF, Gessert JM, Leon MB. In vitro and in vivo intravascular ultrasound imaging. *Eur Heart J* 1992;13(1):102-108.
- 4 - Mallery JA, Tobis JM, Griffith J, Gessert J, McRae M, Moussabeck O, Bessen M, Moriuchi M, Henry WL. Assessment of normal and atherosclerotic arterial wall thickness with an intravascular imaging catheter. *Am Heart J* 1990;119:1392-1400.
- 5 - Nishimura RA, Edwards WD, Warnes CA, Reeder GS, Holmes DR, Tajik AJ, Yock PG. Intravascular ultrasound imaging: in vitro validation and pathologic correlation. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:145-154.
- 6 - Nissen SE, Gurley JC, DeMaria AN. Assessment of the vascular disease by intravascular ultrasound. *Cardiology* 1990;77:398-410.
- 7 - Nissen SE, Grines CI, Gurley JC, Sublett K, Haynie D, Diaz C, Booth DC, DeMaria AN. Application of a new phased-array ultrasound imaging catheter in the assessment of vascular dimensions. In vivo comparison to cineangiography. *Circulation* 1990;81:660-666.
- 8 - Pandian NG, Kreis A, Weintraub A, Motarjeme A, Desnoyers M, Isner JM, Konstam M, Salem DN, Millen V. Real-time intravascular ultrasound imaging in humans. *Am J Cardiol* 1990;65:1392-1396.
- 9 - Tobis JM, Mallery JA, Mahon D, Lehmann K, Zalesky P, Griffith J, Gessert J, Moriuchi M, McRae M, Dwyer ML. Intravascular ultrasound imaging of human coronary arteries in vivo. Analysis of tissue characterisations with comparison to in vitro histological specimens. *Circulation* 1991;83:913-926.

- 10 - Hermiller JB, Buller CE, Tenaglia AN, Kisslo KB, Phillips HR, Bashore TM, Stack RS, Davidson CJ. Unrecognised left main coronary artery disease in patients undergoing interventional procedures. *Am J Cardiol* 1993;71:173-176.
- 11 - Lee DP, Kim CB, Yeung AC. Use of intravascular ultrasound in the cardiac transplant patient. *Intravasc Imag* 1997;1:66-72.
- 12 - Werner GS, Diedrich J, Schunemann S, Gastmann O, Ferrari M, Buchwald AB, Figulla HR, Kreuzer H. Additional luminal area gain by intravascular ultrasound guidance after coronary stent implantation with high inflation pressure. *Int J Card Imaging* 1997;13:311-321.
- 13 - De Jaegere P, Mudra H, Figulla H, Almagor Y, Doucet S, Penn I, Colombo A, Hamm C, Bartorelli A, Rothman M, Nobuyoshi M, Yamaguchi T, Voudris V, Di Mario C, Makovski S, Hausmann D, Rowe S, Rabinovich S, Sunamura M, van Es GA. Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment: immediate and 6 months clinical and angiographic results from the multicenter ultrasound stenting in coronaries study. *Eur Heart J* 1998;19:1214-1223.
- 14 - Stone GW, Hodgson JM, St Goar FG, Frey A, Mudra H, Sheehan H, Linnemeier TJ. Improved procedural results of coronary angioplasty with intravascular ultrasound-guided balloon sizing: the CLOUT pilot trial. *Circulation* 1997;95:2044-2052.
- 15 - Hausmann D, Erbel R, Alibelli-Chemarin MJ, Boks W, Caracciolo E, Cohn JM, Culp SC, Daniel WG, De Scheerder I, Di Mario C, James J Ferguson I, Fitzgerald PJ, Guy Friedrich M, Ge J, Gorge G, Hanrath P, Hodgson JM, Isner JM, Jain S, Maier-Rudolph W, Mooney M, Moses JW, Mudra H, Pinto FJ, Smalling RW, Talley JD, Tobis JM, Walter PD, Weidinger F, Werner GS, Yeung AC, Yock PG. The safety of intracoronary ultrasound: a multicenter survey of 2207 examinations. *Circulation* 1995;91:623-630.
- 16 - Schulenkorf NC, 2003, Immunhistochemische Analysen in einem Restenose-Modell, Einleitung, p.3, online unter: http://miami.uni-muenster.de/servlets/DerivateServlet/Derivate-131/d_einleitung.pdf (Zugriff am 24.03.2011).
- 17 - Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius T, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371-1375.

- 18 - Hermiller JB, Tenaglia AN, Kisslo KB, Phillips HR, Bashore TM, Stack RS, Davidson CJ. In vivo validation of compensatory enlargement of atherosclerotic coronary arteries. *Am J Cardiol* 1993;71:665-668.
- 19 - Ward MR, Pasterkamp G, Yeung AC, Borst C. Arterial remodeling: mechanisms and clinical implications. *Circulation* 2000;102:1186-1191.
- 20 - Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, Crowe TD, Nissen SE, Tuzcu EM. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 2000; 101(6): 598-603.
- 21 - Thoma R. Untersuchungen über die Histogenese und Histomechanik des Gefäßsystems. Stuttgart, Deutschland: *Enke*, 1893.
- 22 - Zarins CK, Weisenberg E, Kolettis G, Stankunavicius R, Glagov S. Differential enlargement of artery segments in response to enlarging atherosclerotic plaques. *J Vasc Surg* 1988;7(3):386-394.
- 23 - Langille BL, O'Donnell F. Reduction of arterial diameter produced by chronic decrease in blood flow is endothelium-dependent. *Science* 1986;231:405-407.
- 24 - Tronc F, Wassef M, Esposito B, Henrion D, Glagov S, Tedgui A. Role of NO in flow-induced remodeling of the rabbit common carotid artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16(10):1256-1262.
- 25 - Alfonso F, Macaya C, Goicolea J, Iniguez A, Hernandez R, Zamorano J, Perez-Vizcayne MJ, Zarco P. Intravascular ultrasound imaging of angiographically normal coronary segments in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 1994;127:536-544.
- 26 - Pasterkamp G, Wensing PJW, Post MJ, Hillen B, Mali WPT, Borst C. Paradoxical arterial wall shrinkage may be contributed to luminal narrowing of the human atherosclerotic femoral arteries. *Circulation* 1995;91:1444-1449.
- 27 - Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Popma JJ, Leon MB. Contribution of inadequate arterial remodeling to the development of focal coronary artery stenoses. An intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997;95(7):1791-1798.

- 28 - Nishioka T, Luo H, Eigler NL, Berghund H, Kim CJ, Siegel RJ. Contribution of inadequate compensatory enlargement to development of human coronary artery stenosis. An in vivo intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1571-1576.
- 29 - Pasterkamp G, Schoneveld AH, van Wolferen W, Hillen B, Clarijs RJG, Haudenschild CC, Borst C. The impact of atherosclerotic arterial remodeling on percentage of luminal stenosis varies widely within the arterial system: a postmortem study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3057-3063.
- 30 - Lerman A, Cannan CR, Higano SH, Nishimura RA, Holmes DR Jr. Coronary vascular remodeling in association with endothelial dysfunction. *Am J Cardiol* 1998;81:1105-1109.
- 31 - Kakuta T, Usui M, Coats WD Jr, Currier JW, Numano F, Faxon DP. Arterial remodeling at the reference site after angioplasty in the atherosclerotic rabbit model. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:47-51.
- 32 - Langille BL. Arterial remodeling: relation to hemodynamics. *Can J Physiol Pharmacol* 1996;74:834-841.
- 33 - Krams R, Wentzel JJ, Oomen JA, Schuurbijs JC, Andhyiswara I, Kloet J, Post M, de Smet B, Borst C, Slager CJ, Serruys PW. Shear stress in atherosclerosis and vascular remodeling. *Semin Interv Cardiol* 1998;3:39-44.
- 34 - Wensing PJ, Meiss L, Mali WP, Hillen B. Early atherosclerotic lesions spiraling through the femoral artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1554-1558.
- 35 - Clarijs JA, Pasterkamp G, Schoneveld AH, van Leeuwen TG, Hillen B, Borst C. Compensatory enlargement in coronary and femoral arteries is related to neither the extent of plaque-free vessel wall nor lesion eccentricity: a postmortem study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2617-2621.
- 36 - Pasterkamp G, Borst C, Post MJ, Mali WP, Wensing PJ, Gussenhoven EJ, Hillen B. Atherosclerotic arterial remodeling in the superficial femoral artery: individual variation in local compensatory enlargement response. *Circulation* 1996;93:1818-1825.
- 37 - Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-874.

- 38 - Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005;111:3481-3488.
- 39 - Tauth J, Pinnow E, Sullebarger JT, Basta L, Gursoy S, Lindsay J Jr, Matar F. Predictors of coronary arterial remodeling patterns in patients with myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1997;80:1352-1355.
- 40 - Kornowski R, Mintz GS, Lansky AJ, Hong MK, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Popma JJ, Bucher TA, Leon MB. Paradoxical decreases in atherosclerotic plaque mass in insulin-treated diabetic patients. *Am J Cardiol* 1998;81:1298-1304.
- 41 - Galis ZS, Asanuma K, Godin D, Meng X. N-acetyl-cysteine decreases the matrix-degrading capacity of macrophage-derived foam cells: new target for antioxidant therapy? *Circulation* 1998;97:2445-2453.
- 42 - Aikawa M, Rabkin E, Okada Y, Voglic SJ, Clinton SK, Brinckerhoff CE, Sukhova GK, Libby P. Lipid lowering by diet reduces matrix metalloproteinase activity and increases collagen content of rabbit atheroma: a potential mechanism of lesion stabilization. *Circulation* 1998;97:2433-2444.
- 43 - Zalewski A, Shi Y. Vascular myofibroblasts: lessons from coronary repair and remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:417-422.
- 44 - Pasterkamp G, Schoneveld AH, van der Wal AC, Haudenschild CC, Clarijs RJ, Becker AE, Hillen B, Borst C. Relation of arterial geometry to luminal narrowing and histologic markers for plaque vulnerability: the remodeling paradox. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(3):655-662.
- 45 - Yamagishi M, Terashima M, Awano K, Kijima M, Nakatani S, Daikoku S, Ito K, Yasumura Y, Miyatake K. Morphology of the vulnerable coronary plaque: insights from follow-up of patients examined by intravascular ultrasound before an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(1):106-111.
- 46 - Timmis SB, Burns WJ, Hermiller JB, Parker MA, Meyers SN, Davidson CJ. Influence of coronary atherosclerotic remodeling on the mechanism of balloon angioplasty. *Am Heart J* 1997;134(6):1099-1106.

- 47 - Pasterkamp G, Borst C, Gussenhoven EJ, Mali WP, Post MJ, The SH, Reekers JA, van den Berg FG. Remodeling of de novo atherosclerotic lesions in femoral arteries: impact on the mechanism of balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(2):422-428.
- 48 - Dangas G, Mintz GS, Mehran R, Lansky AJ, Kornowski R, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Stone GW, Leon MB. Preintervention arterial remodeling as an independent predictor of target lesion revascularization after non stent coronary intervention: an analysis of 777 lesions with intravascular ultrasound imaging. *Circulation* 1999;99(24):3149-3154.
- 49 - Mudra H, Di Mario C, de Jaegere P, Figulla HR, Macaya C, Zahn R, Wennerblom B, Rutsch W, Voudris V, Regar E, Henneke KH, Schächinger V, Zeiher A; for the OPTICUS Study Investigators. Randomized comparison of coronary stent implantation under ultrasound or angiographic guidance to reduce stent restenosis (OPTICUS Study). *Circulation* 2001;104:1343-1349.
- 50 - Koenig CA. Dissertation. Untersuchung der In-Stent-Restenose bei Wallstent und Palmaz-Schatz Stent mit angiographischen und sonographischen Methoden, p.12. LMU München.
- 51 - Hasegawa T, Ehara S, Kobayashi Y, Kataoka T, Yamashita H, Nishioka H, Asawa K, Yamagishi H, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J, Ueda M. Acute myocardial infarction: clinical characteristics and plaque morphology between expansive remodeling and constrictive remodeling by intravascular ultrasound. *Am Heart J* 2006;151:332-337.
- 52 - Kahlon JP, Torey J, Nordstrom CK, LaLonde TA, Ali A, Schreiber TL, Ogawa T, Maciejko JJ, Rosman H, Gardin JM. The impact of coronary artery disease risk factors on intravascular ultrasound-derived morphologic indices of human coronaries. *Echocardiography* 2006;23(4):308-311.
- 53 - Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:15S-22S.
- 54 - Koenig A, Klauss V. Virtual histology. *Heart* 2007;93:977-982.
- 55 - Schill WB, Bretzel RG, Weidner W. Männermedizin in der allgemeinmedizinischen und internistischen Praxis, 2005, pp. 548-550. Elsevier, Urban & Fischer Verlag.

- 56 - Nicholls SJ, Tuzcu EM, Crowe T, Sipahi I, Schoenhagen P, Kapadia S, Hazen SL, Wun CC, Norton M, Ntanios F, Nissen SE. Relationship between cardiovascular risk factors and atherosclerotic disease burden measured by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1967-1975.
- 57 - Akhter N, Milford-Beland S, Roe MT, Piana RN, Kao J, Shroff A. Gender differences among patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention in the American College of Cardiology - National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). *Am Heart J* 2009;157:141-148.
- 58 - Lokhandwala JO, Skelding KA. Sex differences in percutaneous coronary interventions. *J Cardiovasc Transl Res* 2009;2:300-305.
- 59 - Varnava AM, Davies MJ. Relation between coronary artery remodeling (compensatory dilatation) and stenosis in human native coronary arteries. *Heart* 2001;86:207-211.
- 60 - Schoenhagen P, Tuzcu EM, Apperson-Hansen C, Wang C, Wolski K, Lin S, Sipahi I, Nicholls SJ, Magyar WA, Loyd A, Churchill T, Crowe T, Nissen SE. Determinants of arterial wall remodeling during lipid-lowering therapy: serial intravascular ultrasound observations from the Reversal of atherosclerosis with aggressive lipid lowering therapy (REVERSAL) trial. *Circulation* 2006;113:2826-2834.
- 61 - Von Birgelen C, Hartmann M, Mintz GS, Bose D, Eggebrecht H, Gossel M, Neumann T, Baumgart D, Wieneke H, Schmermund A, Haude M, Erbel R. Spectrum of remodeling behavior observed with serial long-term (≥ 12 months) follow-up intravascular ultrasound studies in left main coronary arteries. *Am J Cardiol* 2004;93:1107-1113.
- 62 - Gyöngyösi M, Yang P, Hassan A, Weidinger F, Domanovits H, Laggner A, Glogar D. Coronary risk factors influence plaque morphology in patients with unstable angina. *Coron Artery Dis* 1999;10:211-219.
- 63 - Hong YJ, Jeong MH, Ahn Y, Sim DS, Chung JW, Cho JS, Yoon NS, Yoon HJ, Moon JY, Kim KH, Park HW, Kim JH, Cho JG, Park JC, Kang JC. Age-related differences in intravascular ultrasound findings in 1009 coronary artery disease patients. *Circ J* 2008;72:1270-1275.

64 - Hassani SE, Mintz GS, Fong HS, Kim SW, Xue Z, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Suddath WO, Waksman R, Weissman NJ. Negative Remodeling in calcified plaque in octogenarians with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2413-2419.

65 - Hibi K, Ward MR, Honda Y, Suzuki T, Jeremias A, Okura H, Hassan AH, Maehara A, Yeung AC, Pasterkamp G, Fitzgerald PJ, Yock PG. Impact of different definitions on the interpretation of coronary remodeling determined by intravascular ultrasound. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;65:233-239.

66 - Ehara S, Naruko T, Kobayashi Y, Kataoka T, Nakagawa M, Shirai N, Ishii H, Okuyama T, Oe H, Sugioka K, Hozumi T, Haze K, Yoshikawa J, Yoshiyama M, Ueda M. Comparison of clinical characteristics and arterial remodeling by intravascular ultrasound imaging in three age groups (≤ 55 , 56 to 69 and ≥ 70 years) of Japanese patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007;100:1713-1717.

67 - Nakamura M, Nishikawa H, Mukai S, Setsuda M, Nakajima K, Tamada H, Suzuki H, Ohnishi T, Kakuta Y, Nakano T, Yeung AC. Impact of coronary artery remodeling on clinical presentation of coronary artery disease: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:63-69.

68 - Yang Z, Shen W, Zhang D. Relationship between arterial remodeling and clinical presentation. *Chin Med J* 2003;116(2):263-266.

69 - Hong MK, Park SW, Lee CW, Kim YH, Kim JH, Song JM, Kang DH, Song JK, Kim JJ, Park SJ. Prospective comparison of coronary artery remodeling between acute coronary syndrome and stable angina in single-vessel disease: correlation between C-reactive protein and extent of arterial remodeling. *Clin Cardiol* 2003;26(4):169-172.

70 - Smits PC, Bos L, Quarles van Ufford MA, Eefting FD, Pasterkamp G, Borst C. Shrinkage of human coronary arteries is an important determinant of de novo atherosclerotic luminal stenosis: an in vivo intravascular ultrasound study. *Heart* 1998;79:143-147.

71 - Hodgson JM, Reddy KG, Suneja R, Nair RN, Lesnefsky EJ, Sheehan HM. Intracoronary ultrasound imaging: correlation of plaque morphology with angiography, clinical syndrome and procedural results in patients undergoing coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:35-44.

72 - Rasheed Q, Nair R, Sheehan H, Hodgson JM. Correlation of intracoronary ultrasound plaque characteristics in atherosclerotic coronary artery disease patients with clinical variables. *Am J Cardiol* 1994;73:753-758.

73 - Van der Wal AC, Becker AE, Van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994;89:36-44.

74 - Lee RT, Grodzinsky AJ, Frank EH, Kamm RD, Schoen FJ. Structure-dependent dynamic mechanical behaviour of fibrous caps from human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1991;83(5):1764-1770.

75 - Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndrome. *Circulation* 2001;104:365-372.

76 - Ambrose JA, Winters SL, Arora RR, Eng A, Riccio A, Gorlin R, Fuster V. Angiographic evaluation of coronary artery morphology in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:472-478.

77 - Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326(4):242-250.

78 - Falk E. Morphologic features of unstable atherothrombotic plaques underlying acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1989;63:114E-120E.

79 - Loree HM, Kamm RD, Stringfellow RG, Lee RT. Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. *Circ Res* 1992;71:850-858.

80 - Fuster V. Elucidation of the role of plaque instability and rupture in acute coronary events. *Am J Cardiol* 1995;76:24C-33C.

81 - Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-671.

82 - Rodriguez-Granillo GA, Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Aoki J, Valgimigli M, van Mieghem CA, McFadden E, de Jaegere PP, de Feyter P. Coronary artery remodeling is related to plaque composition. *Heart* 2006;92:388-391.

- 83 - Jeremias A, Spies C, Herity NA, Pomerantsev E, Yock PG, Fitzgerald PJ, Yeung AC. Coronary artery compliance and adaptative vessel remodeling in patients with stable and unstable coronary artery disease. *Heart* 2000;84:314-319.
- 84 - Okura H, Morino Y, Oshima A, Hayase M, Ward MR, Popma JJ, Kuntz RE, Bonneau HN, Yock PG, Fitzgerald PJ. Preintervention arterial remodeling affects clinical outcome following stenting: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1031-1035.
- 85 - Britten MB, Zeiher AM, Schächinger V. Effects of cardiovascular risk factors on coronary artery remodeling in patients with mild atherosclerosis. *Coronary Artery Disease* 2003;14:415-422.
- 86 - Kornowski R. Impact of smoking on coronary atherosclerosis and remodeling as determined by intravascular ultrasonic imaging. *Am J Cardiol* 1999;83:443-445.
- 87 - Weissman NJ, Sheris SJ, Chari R, Mendelsohn FO, Anderson WD, Breall JA, Tanguay JF, Diver DJ. Intravascular ultrasonic analysis of plaque characteristics associated with coronary artery remodeling. *Am J Cardiol* 1999;84:37-40.
- 88 - Quillen JE, Rossen JD, Oskarsson HJ, Minor RL Jr, Lopez AG, Winniford MD. Acute effect of cigarette smoking on the coronary circulation: constriction of epicardial and resistance vessels. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:642-647.
- 89 - Kool MJ, Hoeks AP, Struijker Boudier HA, Reneman RS, Van Bortel LM. Short and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1881-1886.
- 90 - Stefanadis C, Tsiamis E, Vlachopoulos C, Stratos C, Toutouzas K, Pitsavos C, Marakas S, Boudoulas H, Toutouzas P. Unfavorable effect of smoking on the elastic properties of the human aorta. *Circulation* 1997;95:31-38.
- 91 - Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Kim YH, Lee SW, Song JM, Han KH, Kang DH, Song JK, Kim JJ, Park SW, Park SJ. Comparison of coronary plaque rupture between stable angina and acute myocardial infarction: a three-vessel intravascular ultrasound study in 235 patients. *Circulation* 2004;11:928-933.

- 92 - Holvoet P, Theilmeier G, Shivalkar B, Flameng W, Collen D. LDL hypercholesterolemia is associated with accumulation of oxidized LDL, atherosclerotic plaque growth, and compensatory vessel enlargement in coronary arteries of miniature pigs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:415-422.
- 93 - Pasterkamp G, de Kleijn DP, Borst C. Arterial remodeling in atherosclerosis, restenosis and after alteration of blood flow: potential mechanisms and clinical implications. *Cardiovasc Res* 2000;45:843-852.
- 94 - Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad and the ugly. *Circ Res* 2002;90:251-262.
- 95 - Hamasaki S, Higano ST, Suwaidi JA, Nishimura RA, Miyauchi K, Holmes DR Jr, Lerman A. Cholesterol-lowering treatment is associated with improvement in coronary vascular remodeling and endothelial function in patients with normal or mildly diseased coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:737-743.
- 96 - Vavuranakis M, Stefanadis C, Toutouzas K, Pitsavos C, Spanos V, Toutouzas P. Impaired compensatory coronary artery enlargement in atherosclerosis contributes to the development of coronary artery stenosis in diabetic patients. *Eur Heart J* 1997;18:1090-1094.
- 97 - Jiménez-Quevedo P, Sabaté M, Angiolillo DJ. LDL-cholesterol predicts negative coronary artery remodeling in diabetic patients: an intravascular ultrasound study. *European Heart Journal* 2005;26:2307-2312.
- 98 - Reddy HK, Koshy SKG, Foerst J, Sturek M. Remodeling of coronary arteries in diabetic patients - an intravascular ultrasound study. *Echocardiography* 2004;21:139-144.
- 99 - Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S, Wolski K, Moon KW, Sipahi I, Schoenhagen P, Nissen SE. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:255-262.
- 100 - Touyz RM. Intracellular mechanisms involved in vascular remodeling of resistance arteries in hypertension: role of angiotensin II. *Exp Physiol* 2005;90(4):449-455.

- 101 - De Mey JGR, Schiffers PM, Hilgers RHP & Sanders MMW. Toward functional genomics of flow-induced outward remodeling of resistance arteries. *Am J Physiol* 2005;288:1022-1027.
- 102 - Intengan HD, Schiffrin EL. Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis. *Hypertension* 2001;38:581-587.
- 103 - Isoda K, Arakawa K, Kamezawa Y, Nishizawa KY, Nishikawa KI, Shibuya T, Ohsuzu F, Nakamura H. Effect of coronary risk factors on arterial compensatory enlargement in japanese middle-aged patients with de novo single-vessel disease – an intravascular ultrasound study. *Clin Cardiol* 2001;24:443-450.
- 104 - Sasamura H, Shimizu-Hirota R, Saruta T. Extracellular matrix remodeling in hypertension. *Current Hypertension Reviews* 2005;1:51-60.
- 105 - Philipp S, Böse D, Wijns W, Marso SP, Schwartz RS, König A, Lerman A, Garcia-Garcia HM, Serruys PW, Erbel R. Do systemic risk factors impact invasive findings from virtual histology? Insights from the international virtual histology registry. *Eur Heart J* 2010;31:196-202.
- 106 - Rodriguez-Granillo GA, de Winter S, Bruining N, Ligthart JM, Garcia-Garcia HM, Valgimigli M, de Feyter PJ; EUROPA/PERSPECTIVE Investigators. Effect of perindopril on coronary remodeling: Insights from a multicentre, randomized study. *Eur Heart J* 2007;28:2326-2331.
- 107 - Rizzoni D, Agabiti-Rosei E. Small artery remodeling in hypertension and diabetes. *Current Hypertension Reports* 2006;8:90-96.
- 108 - Schiffrin EL. Effect of antihypertensive treatment on small artery remodeling in hypertension. *Can J Physiol Pharmacol* 2003;81:168-176.
- 109 - Buemi M, Corica F, Marino D, Medici MA, Aloisi C, Di Pasquale G, Ruello A, Sturiale A, Senatore M, Frisina N. Cardiovascular Remodeling, Apoptosis and Drugs. *Am J Hypertens* 2000;13:450-454.

110 - Chhatrwalla AK, Brener SJ. Plaque instability in acute coronary syndromes. Cleveland / Ohio 2006. Online unter: <http://www.athero.org/commentaries/comm584.pdf> (Zugriff am 15.10.2010).

111 - Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ; CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217-2225.

112 - Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN; REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071-1080.

113 - Mason RP, Walter MF, Jacob RF. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on endothelial function. *Circulation* 2004;109:II34-41.

114 - Scharf M, Bocksch W, Fateh-Moghadam S. Effects of lipid-lowering therapy on coronary artery remodeling. *Coron Artery Dis* 2004;15:45-51.

115 - Takagi T, Yoshida K, Akasaka T, Hozumi T, Morioka S, Yoshikawa J. Intravascular ultrasound analysis of reduction in progression of coronary narrowing by treatment with pravastatin. *Am J Cardiol* 1997;79:1673-1676.

116 - Jensen LO, Thayssen P, Mintz GS, Carlier SG, Pedersen KE, Haghfelt T. Effect of simvastatin on coronary lesion site remodeling: a serial intravascular ultrasound study. *Cardiology* 2006;106:256-263.

117 - Bustos C, Hernández-Presa MA, Ortego M, Tuñón J, Ortega L, Pérez F, Díaz C, Hernández G, Egido J. HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:2057-2064.

118 - Libby P, Aikawa M. Effects of statins in reducing thrombotic risk and modulating vulnerability. *Clin Cardiol* 2003;26:I11-I14.

119 - Corti R, Fayad ZA, Fuster V, Worthley SG, Helft G, Chesebro J, Mercuri M, Badimon JJ. Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a longitudinal

study by high-resolution, noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2001;104:249-252.

120 - Kashiwagi M, Tanaka A, Kitabata H, Tsujioka H, Matsumoto H, Arita Y, Ookochi K, Kuroi A, Kataiwa H, Tanimoto T, Ikejima H, Takarada S, Kubo T, Hirata K, Nakamura N, Mizukoshi M, Imanishi T, Akasaka T. Relationship between coronary arterial remodeling, fibrous cap thickness and high-sensitivity C-reactive protein levels in patients with acute coronary syndrome. *Circ J* 2009;73:1201-1295.

121 - Sano T, Tanaka A, Namba M, Nishibori Y, Nishida Y, Kawarabayashi T, Fukuda D, Shimada K, Yoshikawa J. C-reactive protein and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:282-285.

122 - Tanaka A, Shimada K, Sano T, Namba M, Sakamoto T, Nishida Y, Kawarabayashi T, Fukuda D, Yoshikawa J. Multiple plaque rupture and C-reactive protein in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1594-1599.

123 - Hong YJ, Mintz GS, Kim SW, Okabe T, Bui AB, Pichard AD, Satler LF, Waksman R, Weissman NJ. Impact of plaque rupture and elevated C-reactive protein on clinical outcome in patients with acute myocardial infarction. *J Invasive Cardiol* 2008;20:428-435.

124 - Suleiman M, Khatib R, Agmon Y, Mahamid R, Boulos M, Kapeliovich M, Levy Y, Beyar R, Markiewicz W, Hammerman H, Aronson D. Early inflammation and risk of long-term development of heart failure and mortality in survivors of acute myocardial infarction - predictive role of C-reactive protein. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:962-968.

125 - Gyöngyösi M, Strehlow C, Haumer M, Wexberg P, Sperker W, Lehr S, Glogar D, Pasterkamp G, Minar E. Vascular remodeling in atherosclerotic femoral arteries: Three-dimensional US analysis. *Radiology* 2004 Nov;233(2):366-375.

126 - Kitagawa Y. Relation of elevated baseline C-reactive protein to coronary artery remodeling: an intravascular ultrasound (IVUS) study. *Journal of the Medical Society of Toho University* 2005;52(5):318-324. Online unter <http://sciencelinks.jp/j-east/article/200601/000020060105A1038807.php> (Zugriff am 12.10.2010).

127 - Tanaka M, Tomiyasu K, Fukui M, Akabame S, Kobayashi-Takenaka Y, Nakano K, Kadono M, Hasegawa G, Oda Y, Nakamura N. Evaluation of characteristics and degree of

remodeling in coronary atherosclerotic lesions by 64-detector multislice computed tomography (MSCT). *Atherosclerosis* 2009;203(2):436-441.

128 - Shiomi M, Ito T, Tsukada T, Yata T, Watanabe Y, Tsujita Y, Fukami M, Fukushima J, Hosokawa T, Tamura A. Reduction of serum cholesterol levels alters lesional composition of atherosclerotic plaques; effect of pravastatin sodium on atherosclerosis in mature WHHL rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1938-1944.

129 - Kono K, Fujii H, Miyoshi N, Kawamori H, Shite J, Hirata K, Fukagawa M. Coronary plaque morphology using virtual histology - intravascular ultrasound analysis in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2011;15(1):44-50.

130 - Gruberg L, Rai P, Mintz GS, Canos D, Pinnow E, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Waksman R, Lindsay J, Weissman NJ. Impact of renal function on coronary plaque morphology and morphometry in patients with chronic renal insufficiency as determined by intravascular ultrasound volumetric analysis. *Am J Cardiol* 2005;96(7):892-896.

131 - Takimura CK, Lemos PA, Perin MA, Ribeiro EE, Ambrose JA, Ramires JAF, Martinez Filho EE. Angiographic geometric predictors of myocardial infarction are not associated with ultrasonographic markers of plaque vulnerability. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2006;87(2):99-105.

132 - Wexberg P, Gyöngyösi M, Sperker W, Kiss K, Yang P, Hassan A, Pasterkamp G, Glogar D. Pre-existing arterial remodeling is associated with in-hospital and late adverse cardiac events after coronary interventions in patients with stable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1860-1869.

133 - Javier SP, Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Leon MB. Intravascular ultrasound assessment of the magnitude and mechanism of coronary artery and lumen tapering. *Am J Cardiol* 1995;75:177-180.

134 - Prati F, Arbustini E, Labellarte A, Sommariva L, Pawlowski T, Manzoli A, Pagano A, Motolese M, Boccanelli A. Eccentric atherosclerotic plaque with positive remodeling have a pericardial distribution: a permissive role of epicardial fat? A three-dimensional intravascular ultrasound study of left anterior descending artery lesions. *Eur Heart J* 2003;24(4):329-336.

- 135 - Sabaté M, Kay IP, de Feyter PJ, van Domburg RT, Deshpande NV, Ligthart JM, Gijzel AL, Wardeh AJ, Boersma E, Serruys PW. Remodeling of atherosclerotic coronary arteries varies in relation to location and composition of plaque. *Am J Cardiol* 1999;84:135-140.
- 136 - Nishioka T, Nagai T, Luo H, Kitamura K, Hakamata N, Akanuma M, Katsushika S, Uehata A, Takase B, Isojima K, Ohtomi S, Siegel RJ. Coronary remodeling of proximal and distal stenotic atherosclerotic plaques within the same artery by intravascular ultrasound study. *Am J Cardiol* 2001;87:387-391.
- 137 - Fischer M, Broeckel U, Holmer S, Baessler A, Hengstenberg C, Mayer B, Erdmann J, Klein G, Riegger G, Jacob HJ, Schunkert H. Distinct heritable patterns of angiographic coronary artery disease in families with myocardial infarction. *Circulation* 2005;111:855-862.
- 138 - Prati F, Crea F, Labellarte A, Sommariva L, Marino P, Caradonna E, Manzoli A, Pappalardo A, Boccanelli A. Normal distribution of an intravascular ultrasound index of vessel remodeling. *Ital Heart J* 2002;3(12):710-714.
- 139 - Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wong C, Hong MK, Kovach JA, Leon MB. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996;94:35-43.
- 140 - Kimura T, Kaburagi S, Tamura T, Yokoi H, Nakagawa Y, Yokoi H, Hamasaki N, Nosaka H, Nobuyoshi M, Mintz GS, Popma JJ, Leon MB. Remodeling of human coronary arteries undergoing coronary angioplasty or atherectomy. *Circulation* 1997;96:475-483.
- 141 - Mehran R, Dangas G, Mintz GS, Lansky AJ, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Stone GW, Leon MB. Atherosclerotic plaque burden and CK-MB enzyme elevation after coronary interventions: intravascular ultrasound study of 2256 patients. *Circulation* 2000;101:604-610.
- 142 - Okura H, Shimodozono S, Hayase M, Yock PG, Fitzgerald PJ. Does the pattern of arterial remodeling impact vessel behavior following balloon angioplasty? A serial intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:77.
- 143 - Mintz GS, Kimura T, Nobuyoshi M, Dangas G, Leon MB. Relation between preintervention remodeling and late arterial responses to coronary angioplasty or atherectomy. *Am J Cardiol* 2001;87:392-396.

- 144 - Gyöngyösi M, Yang P, Hassan A, Domanovits H, Laggner A, Weidinger F, Glogar D. Intravascular ultrasound predictors of major adverse cardiac events in patients with unstable angina. *Clin Cardiol* 2000;23:507-515.
- 145 - Endo A, Hirayama H, Yoshida O, Arakawa T, Akima T, Yamada T, Nanasato M. Arterial remodeling influences the development of intimal hyperplasia after stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:70-75.
- 146 - Prati F, Di Mario C, Moussa I, Reimers B, Mallus MT, Parma A, Lioy E, Colombo A. In-Stent neointimal proliferation correlates with the amount of residual plaque burden outside the stent: an intravascular study. *Circulation* 1999;99:1011-1014.
- 147 - Sahara M, Kirigaya H, Oikawa Y, Yajima J, Ogasawara K, Satoh H, Nagashima K, Hara H, Nakatsu Y, Aizawa T. Arterial remodeling patterns before intervention predict diffuse in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1731-1738.
- 148 - Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, Borrico S, Gorlin R, Fuster V. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:56-62.
- 149 - Kiechl S, Willeit J. The natural course of atherosclerosis. Part II: vascular remodeling. Bruneck Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1491-1498.
- 150 - Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, Wijns W, Colombo A, Böse D, Erbel R, de Ribamar Costa J Jr, Kimura M, Sano K, Costa RA, Lui J, Stone GW, Moses JW, Leon MB. Association of plaque characterization by intravascular ultrasound virtual histology and arterial remodeling. *Am J Cardiol* 2005;96:1476-1483.
- 151 - Gyöngyösi M, Yang P, Hassan A, Weidinger F, Domanovits H, Laggner A, Glogar D. Arterial remodeling of native human coronary arteries in patients with unstable angina pectoris: a prospective intravascular ultrasound study. *Heart* 1999;82:68-74.
- 152 - Von Birgelen C, Mintz GS, de Vrey EA, Kimura T, Popma JJ, Airiian SG, Leon MB, Nobuyoshi M, Serruys PW, de Feyter PJ. Atherosclerotic coronary lesions with inadequate compensatory enlargement have smaller plaque and vessel volumes: observation with three dimensional intravascular ultrasound in vivo. *Heart* 1998;79:137-142.

153 - Varnava AM, Mills PG, Davies MJ. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation* 2002;105:939-943.

154 - Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de Korte CL, Aikawa M, Airaksinen KEJ, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Rekhter MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W Jr, Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT. From vulnerable plaque to vulnerable patient. A call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003;108:1664-1672.

155 - Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262-1275.

156 - Rodenwaldt J, 2003, Magnetresonanztomographie, Mehrschicht-Spiral-CT und Elektronenstrahl-CT zur morphologischen und funktionellen Diagnostik der koronaren Herzkrankheit - Methodische Entwicklungen, experimentelle Ergebnisse und Perspektiven -, p.70, online unter: <http://edoc.hu-berlin.de/habilitationen/rodenwaldt-jens-2003-03-25/HTML/chapter7.html#N11530> (Zugriff 15.12.2011).